

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**Valoración de la pequeña vía aérea en niños asmáticos
mediante Oscilometría de Impulso.
¿Alternativa a la Espirometría Forzada?**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Carmen Campos Aguilera

DIRECTORES

Florencio Balboa de Paz
Santiago Rueda Esteban

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



***Valoración de la pequeña vía aérea en niños asmáticos
mediante Oscilometría de Impulso.
¿Alternativa a la Espirometría Forzada?***

Tesis Doctoral

M^a Carmen Campos Aguilera

Directores de Tesis

Prof. Dr. Florencio Balboa de Paz

Dr. Santiago Rueda Esteban

Madrid, 2017

Cuenta la historia que hace muchos años, en un pequeño pueblo olvidado, había un chico que en las noches de luna llena bajaba al río con el único propósito de tirar piedras contra ella. Elegía el tamaño de cada piedra, apuntaba a su objetivo y ¡zas!, la lanzaba con todas sus fuerzas, una y otra vez. Las gentes del pueblo no daban mayor importancia al hecho, “cosas de muchachos” pensaban.

Un día llegó un forastero al pueblo, supo de la extraña costumbre del muchacho y quiso conocerlo y hacerle entrar en razón de lo absurdo de sus intenciones.

Cuando llegó al río encontró al chico absorto en su tarea, repitiendo mecánicamente los movimientos, con bastante destreza. “No hace falta que lo sigas intentando, hijo”, le comentó, “es imposible que la alcances, ¿no lo sabes?”,

y el chico contestó: “claro que lo sé. Sé que nunca voy a darle, pero soy el que tira las piedras más lejos de todo el pueblo”

A tí querida Blanca,

*Aristóteles dijo hace 25 siglos: “el buen
estilo debe ser, ante todo claro”..y tú no
sólo eres clara.. eres “fabulo**Z**a”*

Agradecimientos

Al Profesor Dr D. Florencio Balboa de Paz, director de esta tesis, por facilitarme mi formación en la Neumología Infantil y del que me maravilló su mente genial y excéntrica.

A mi otro director de tesis, Dr. Santiago Rueda Esteban (Hospital Clínico San Carlos) por su confianza en mí permitiéndome realizar con total libertad este trabajo.

A la Dra. Gloria García Hernández (Hospital 12 de Octubre) que me motivó con su propuesta de investigar en el tema principal de esta tesis y me brindó su apoyo en mi etapa del “12”.

Al ingeniero biomédico D. José Manuel Ávila Rojas, del grupo SIM (México D.F.) por instruirme en la comprensión de la técnica de la oscilometría de impulso, de forma altruista y vía Skype durante muchos viernes de todo un año. Nunca se lo podré agradecer bastante.

A Luis, por su visión “arcangélica” y su apoyo “categórico”.

A Gelu, “mi Kitty”, enfermera y amiga del Hospital 12 de Octubre, su “savoir faire”, su discreción, capacidad de trabajo, su ternura...la hacen especial.

A mi querida Marga, del Hospital Clínico San Carlos, donde desde que realicé mi formación en Neumología, hace ya años, hasta el día de hoy, me ha apoyado de forma incondicional. Y lo mejor hemos fraguado una “eterna amistad”

A Diana “Moisiu”, por estar ahí, de manera absoluta, a pesar de sus rabietas..de otra forma no sería ella.

A mi padre, Alfonso Campos Piedra, un gran hombre, primario eso sí pero con las mejores cualidades: Honor y Dignidad y un gran Corazón. Hoy estaría henchido de orgullo.

A mi madre, Natividad Aguilera Puerto, una mujer no sólo inteligente sino además perseverante y fuerte, nunca se rinde.

Al Dr. Carlos Court, mi marido, por respetar siempre mi espíritu libre.

A mis hijos, Carlos y Nora, no es que sean un ramillete de nardos, pero al fin y al cabo los parí yo..y los quiero con sus defectos y sus virtudes, tan distintos, tan iguales...“tan únicos”.

Y por supuesto *a mis queridos gatos*: Mercucho, Marie, Michín, Paquito y Bati.. me entienden y los entiendo, me adoran y los adoro, me ignoran y los ignoro... Es más, si es que tuve una vida anterior creo firmemente que fui gata..y estoy encantada por ello.

Índice

Índice.....	1
Índice de figuras.....	3
Índice de tablas.....	5
Abreviaturas.....	10
Resumen/Summary.....	13
I.INTRODUCCIÓN.....	24
1. Definición.....	26
2. Aspectos epidemiológicos.....	29
2.1.Prevalencia.....	29
2.2.Incidencia.....	31
3. Aspectos fisiopatológicos.....	32
4. Factores predisponentes, factores de riesgo y factores desencadenantes.....	37
4.1.Factores genéticos.....	37
4.2.Factores de riesgo.....	38
4.3.Factores desencadenantes.....	41
5. Aspectos patogénicos.....	45
5.1.Inflamación.....	45
5.2.Remodelación.....	51
5.3.Obstrucción.....	55
5.4.Hiperreactividad.....	56
5.5.Variabilidad.....	58
6. Diagnóstico.....	59
6.1.Aspectos clínicos.....	59
6.2.Fenotipos de asma en el niño.....	60
6.3.Exploración funcional respiratoria.....	64
6.3.1. Espirometría.....	65
6.3.2. Oscilometría de Impulso.....	72

6.3.3. FE _{NO}	80
6.4. Medidas de control.....	81
6.5. Clasificación de la gravedad del asma en niños.....	83
6.6. Control de asma.....	84
6.7. Estudio alergológico.....	85
7. Tratamiento.....	86
7.1. Tratamiento farmacológico.....	86
7.2 Otros tratamientos adicionales.....	87
II. OBJETIVOS.....	88
1. Objetivos principales.....	90
2. Objetivos secundarios.....	90
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	91
1. Sujetos participantes en el estudio.....	93
2. Evaluación previa.....	93
3. Preparación del equipo.....	94
4. Preparación del paciente.....	96
5. Realización técnica.....	97
6. Análisis estadístico.....	101
IV. RESULTADOS.....	102
V. DISCUSIÓN.....	133
VI. CONCLUSIONES.....	147
Bibliografía.....	148

Índice de Figuras

Figura 1. Representación esquemática de los cambios de la presión transpulmonar y el calibre de las vías aéreas durante el ciclo respiratorio en condiciones normales y en el paciente asmático.....	9
Figura 2. Mecanismos principales que causan las alteraciones fisiopatológicas en el asma.....	9
Figura 3. Inflamación en la alergia.....	21
Figura 4. Linfocitos T en la alergia.....	22
Figura 5. Células T implicadas en la inducción del fenotipo alérgico.....	23
Figura 6. Dibujo esquemático de las regiones “interna” y “externa” de la pared de las vías respiratorias.....	24
Figura 7. Inmunotinción de CD45.....	25
Figura 8. Remodelación de la vía aérea en la unidad trófica mesenquimo-epitelial.....	26
Figura 9. Aumento del grosor de la membrana basal reticular (RBM) y células EG2 ⁺ en una biopsia endobronquial de un sibilante confirmado comparado con un sujeto no sibilante.....	
Figura 10. Remodelación del tejido bronquial en asma biopsias endobronquiales teñidas con hematoxilina-eosina de sujetos con asma grave..	
Figura 11. Hipótesis de la interacción de la predisposición genética y el medio ambiente en la inflamación de las vías respiratorias y la hiperreactividad de las vías respiratorias en los pacientes con asma.....	
Figura 12. Espirometría simple.....	
Figura 13. Espirometría forzada.....	
Figura 14. Espirometría forzada.....	
Figura 15. Patrones espirométricos flujo/volumen.....	

Figura 16.	Fármacos y tiempo de supresión previo a la prueba.....
Figura 17.	Ejemplo de oscilometría de impulso.....
Figura 18.	Distancia que recorren las ondas sonoras a diferentes frecuencias...
Figura 19.	R5 resistencia total respiratoria. R20 Resistencia vía aérea proximal.
Figura 20.	X5 Reactancia capacitativa distal. Fres Frecuencia de resonancia. AX Área de reactancia 5Hz-Fres.....
Figura 21.	Respiración regular sin artefactos.....
Figura 22.	Artefacto por tos durante la prueba.....
Figura 23.	Artefacto por cierre glótico.....
Figura 24.	Artefacto por respiración agitada.....
Figura 25.	Patrones de curvas de IOS.....
Figura 26.	Niño realizando maniobra IOS.....
Figura 27.	Niño realizando espirometría.....
Figura 28.	Diagrama de caja y bigotes donde se representa el cambio porcentual en la resistencia R5-R20 para pacientes sin tratamiento y con tratamiento.....
Figura 29.	Diagrama de caja y bigotes que representa el cambio porcentual en R5-R20 _{B/Bd} por grupos de edad.....
Figura 30.	Diagrama de cajas y bigotes del cambio porcentual en mesoflujo para pacientes tratados y sin tratar.....
Figura 31.	Diagrama de caja y bigotes del cambio porcentual en el mesoflujo (FEF _{25-75%} B/Bd) por grupos de edad.....
Figura 32.	Gráficos de caja y bigotes del porcentaje del mesoflujo basal respecto al modelo teórico (FEF _{25-75%} B/T) entre pacientes sin tratamiento y con tratamiento.....

Índice de Tablas

Tabla 1. Factores de riesgo par desarrollo de asma (GUIA GEMA 4.0).....	
Tabla 2. Factores desencadenantes de asma (GEMA 4.0).....	
Tabla 3. Células implicadas en el asma.....	
Tabla 4. Moléculas implicadas en inflamación asma y mecanismo de acción...	
Tabla 5. Mecanismos de obstrucción de la vía aérea en el asma.....	
Tabla 6. Cuestionario del control del asma (CAN) en niños.....	
Tabla 7. Control del asma en niños.....	
Tabla 8. Coeficientes de correlación entre cambios porcentuales basales y post-broncodilatación de resistencia (R5-R20) y mesoflujo (FEF _{25-75%}).....	
Tabla 9. Coeficientes de correlación entre cambios porcentuales basales/post-broncodilatación de resistencia y mesoflujo, factorizados por estar o no en tratamiento.....	
Tabla 10. Coeficientes de correlación entre cambios porcentuales de resistencia y mesoflujo, basales y post-broncodilatación, factorizados por grupos de edad.....	
Tabla 11. p-valores correspondientes a que el coeficiente de cada variable en un modelo lineal no se anule.....	
Tabla 12. p-valores correspondientes a que el coeficiente de cada variable en un modelo lineal del mesoflujo FEF _{25-75%} no se anule.....	

Tabla 13. p-valores correspondientes al análisis de varianza de la resistencia R5-R20 _{B/Bd} respecto a sexo, estar o no en tratamiento, y grupo de edad.....	
Tabla 14. Comparación del cambio porcentual medio en resistencia entre pacientes tratados y no tratados.....	
Tabla 15. Comparación de la cuasidesviación típica del cambio porcentual en resistencia entre pacientes tratados y no tratados.....	
Tabla 16. p-valores correspondientes al análisis de varianza del mesoflujo respecto a sexo, estar o no en tratamiento, y grupo de edad.....	
Tabla 17. Cambio porcentual medio en mesoflujo FEF _{25-75%} por grupos no tratados/tratados.....	
Tabla 18. p-valores correspondientes a la dependencia del porcentaje del mesoflujo basal con respecto al teórico (FEF _{25-75%} B/T) con respecto a la edad, peso, talla, IMC (modelo lineal), sexo y estar o no en tratamiento (ANOVA).....	
Tabla 19. Porcentaje medio del mesoflujo basal respecto al modelo teórico entre pacientes sin tratamiento y tratados (FEF _{25-75%}).....	
Tabla 20. p-valores correspondientes al coeficiente de cada variable de la probabilidad de estar en tratamiento (modelo de regresión logística).....	
Tabla 21. p-valores correspondientes al coeficiente de cada variable de la probabilidad de estar en tratamiento, discriminando por grupos de edad (modelo de regresión logística).....	
Tabla 22. Representación de la matriz de confusión relacionando IOS y Espirometría B/T.....	

Tabla 23. Matriz de confusión relacionando la 2 pruebas espirométricas ($FEF_{25-75\%B/T}$ y $FEF_{25-75\%B/Bd}$).....	
Tabla 24. Representación de matriz de confusión relacionando IOS ($R5-R20_{B/Bd}$) y $FEF_{25-75\%B/Bd}$	
Tabla 25. Resultados del test de Wilcoxon en la comparación de las diferentes pruebas (IOS y Espirometría) en pacientes tratados y no tratados.....	
Tabla 26. Relación de positivos y negativos en prueba IOS y espirometría B/T en pacientes en tratamiento.....	
Tabla 27. Relación de positivos y negativos en prueba IOS y espirometría B/Bd en pacientes en tratamiento.....	
Tabla 28. Relación de positivos y negativos en las 2 pruebas espirométricas ($FEF_{25-75\%B/T}$ y $FEF_{25-75\%B/Bd}$) de pacientes en tratamiento.....	
Tabla 29. Relación de positivos y negativos en prueba IOS y espirometría B/T ($R5R20_{B/Bd}$ y $FEF_{25-75\%B/Bd}$) en los pacientes sin tratamiento de mantenimiento.....	
Tabla 30. Relación de positivos y negativos en $R5R20_{B/Bd}$ y $FEF_{25-75\%B/Bd}$) de pacientes que no están en tratamiento	
Tabla 31. Relación de positivos y negativos en las 2 pruebas espirométricas ($FEF_{25-75\%B/T}$ y $FEF_{25-75\%B/Bd}$) de pacientes no tratados.....	
Tabla 32. Comparación de proporciones de pacientes que dan positivo con disminución porcentual de las resistencias basal/post-broncodilatación, entre pacientes tratados y sin tratamiento y p-valor de que las proporciones sean iguales.....	

Tabla 33. Comparación de proporciones de pacientes que dan positivo en porcentaje de cambio del mesoflujo basal respecto al teórico, entre pacientes tratados y sin tratar y p-valor de que las proporciones sean iguales.....	
Tabla 34. Comparación de proporciones de pacientes que dan positivo en cambio porcentual del mesoflujo basal/post-broncodilatación, entre pacientes tratados y sin tratar y p-valor de que las proporciones sean iguales.....	
Tabla 35. Resultados de test de Wilcoxon en la comparación de las diferentes pruebas respiratorias (R5R20 y FEF25-75%) por grupos de edad.....	
Tabla 36. Matriz de confusión que representa los positivos y negativos entre la IOS y la espirometría B/Bd (R5R20B/Bd y FEF25-75%B/Bd) en los pacientes de hasta 6 años.....	
Tabla 37. Matriz de confusión que representa los positivos y negativos entre la IOS y la espirometría B/T (R5R20B/Bd y FEF25-75%B/T) en los pacientes de hasta 6 años.....	
Tabla 38. Relación de positivos y negativos en las 2 pruebas espirométricas (FEF25-75%B/T y FEF25-75%B/Bd) en pacientes ≤ 6 años.....	
Tabla 39. Matriz de confusión que representa los positivos y negativos entre la IOS y la espirometría B/Bd (R5R20B/Bd y FEF25-75%B/Bd) en los pacientes ≥ 7 años.....	
Tabla 40. Matriz de confusión que representa los positivos y negativos de R5R20B/Bd y FEF25-75%B/T en los pacientes ≥ 7 años.....	
Tabla 41. Matriz de confusión representando la relación de positivos y en ambas parámetros espirométricos (FEF25-75%B/T y FEF25-75%B/Bd).....	

Tabla 42. Comparación de proporciones de pacientes que dan positivo con disminución en el porcentaje de cambio de las resistencias basal/post BD, por grupos de edad, y p-valor de que las proporciones sean iguales.....

Tabla 43. Comparación de proporciones de pacientes que dan positivo en el cambio porcentual del mesoflujo basal/post BD, por grupos de edad, y p-valor de que las proporciones sean iguales.....

Tabla 44. Comparación de proporciones de pacientes que dan positivo en el cambio de porcentaje del mesoflujo basal respecto al teórico, por grupos de edad, p-valor de que las proporciones sean iguales.....

Abreviaturas

ACT	Asthma Control Test
AHR	Airway hyperresponsiveness
AL	Airway light
ANOVA	Análisis de Varianza
ARLT	Antagonistas de los receptores de los leucotrienos
ASM	Airway Smooth Muscle
ATAQ	Asthma Therapy Assessment Questionnaire for children and adolescents
ATS	American Thoracic Society
AX	Área de Reactancia
β₂AC	Agonistas β ₂ adrenérgicos de acción corta
B/BD	Basal/Broncodilatación
Be	Células B transcriptoras productoras de IgE
B/T	Basal/Teórico
BTPS	Body Temperature and Pressure Saturated with water vapor
CAN	Cuestionario para control del Asma en Niños
ccL	Quimiocinas
Co	Coherencia
CPT	Capacidad pulmonar total
CV	Coeficiente de Variación
Cys-LT	cistenil-leucotrienos
EFR	Exploración Funcional Respiratoria
ERS	European Respiratory Society
FEF_{25-75%}	Flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la Capacidad Vital Forzada
FEF_{0.5}	Flujo espiratorio forzado en los primeros 0.5 segundos
FEF_{0.75}	Flujo espiratoria forzado en los primeros 0.75 segundos
FeNO	Fracción de Óxido Nítrico exhalado
FEV₁	Volumen máximo espiratorio forzado en el primer segundo

FEV₁/FVC	Relación entre el volumen espiratorio máximo forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada
FVC	Capacidad vital forzada
FOT	Técnica de Oscilación Forzada
FRC	Capacidad funcional respiratoria
Fres	Frecuencia de Resonancia
GCI	Glucocorticoides inhalados
GEMA	Guía Española para el Manejo del Asma
GM-GSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
HR	Hazard Ratio
HRB	Hiperreactividad Bronquial
IFN-γ	Interferon γ
IgE	Inmunoglobulina E
IL	Interleucina
INF-γ	Interferon γ
IOS	Oscilometría de Impulso
ISAAC	International Study of Asthma and allergy in Chilhood
IT	Inmunoterapia
kPa.L⁻¹	Kilopascuales litro
LABA	Agonista β_2 adrenérgico de acción larga
LTh	Linfocito T helper
MDI	Inhalador de dosis medida
MMEF	Flujo medio espiratorio (también denominado FEF _{25-75%})
μg	microgramos
NANC	sistema No-Adrenérgico No-Colinérgico
NKT	linfocito T Natural Killer
OR	Odds Ratio (Razón de oportunidades)
PaCO₂	Presión arterial de anhídrido carbónico
PaO₂	Presión arterial de oxígeno
PEF	Flujo espiratorio máximo
PFP	Pruebas de función pulmonar

PGD2	Prostaglandinas D2
PL	Presión transpulmonar
Raw	Resistencia de las vías aéreas
RBM	Membrana basal reticular
RR	Riesgo relativo
Rrs	Resistencia sistema respiratorio
RV	Volumen residual
SABA	Agonista β_2 -adrenérgico de acción corta
SCF	Stem cell factor
SAD	small airway disfunction
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SM	Músculo liso (smooth muscle)
TCRS	Tucson Children Respiratory Study
TGF-β	Factor de crecimiento transformante
Th0	Célula T virgen (prolinfocito virgen)
T_{reg}	Célula T reguladora
UTME	Unidad trófica mesénquimo-epitelial
VAP	Vía aérea periférica
VRS	Virus respiratorio sincitial
V/Q	Relación Ventilación/Perfusión
Xrs	Reactancia del sistema respiratorio
Zrs	Impedancia del sistema respiratorio

Resumen/ Summary

RESUMEN

Introducción

La alteración funcional básica en el asma es la obstrucción al flujo aéreo, causada por una disminución del calibre de la vía aérea. Esta obstrucción puede ocurrir en cualquier nivel del árbol traqueobronquial, pero la vía aérea periférica (VAP) parece ser el principal sitio de obstrucción. El término de vía aérea periférica engloba a aquellos conductos del árbol respiratorio de calibre interno inferior a 2 mm. En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten evaluar la afectación de estas vías periféricas. La oscilometría de impulso (IOS), es una modalidad de la técnica de oscilación forzada que está adquiriendo cada vez más relevancia.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica, total o parcialmente reversible de las vías respiratorias. Presenta diversos fenotipos clínicos de similares características clínicas pero etiologías diferentes.

Los niños asmáticos muestran hiperreactividad bronquial (HRB) en un amplio porcentaje. Y aunque esta hiperrespuesta puede aparecer en otros procesos, es bastante sugerente de asma.

La vía aérea pequeña de los pacientes asmáticos presenta similar infiltrado inflamatorio al que aparece en las vías aéreas centrales, siendo incluso más intenso en los casos de asma grave y en ciertos fenotipos asmáticos.

Al ser el asma una enfermedad poligénica, su desarrollo va a depender de factores genéticos aunque también de la exposición e interacción con factores externos ambientales.

El asma provoca cambios estructurales en las vías aéreas proximales y periféricas.

Objetivos

Valorar la utilidad de la técnica de oscilometría de impulsos (IOS) como método de evaluación de la “silente” pequeña vía aérea en pacientes pediátricos asmáticos “supuestamente” controlados y establecer si la oscilometría sería una técnica más sensible y específica que la espirometría, en la detección de alteración en las vías respiratorias. Valorar si existen diferencias tanto en las resistencias de la vía aérea periférica (R5-R20) como en los mesoflujos FEF_{25-75%} en pacientes tratados versus no tratados. Analizar si variables como edad, peso, talla e índice de masa corporal tienen influencia en los resultados de las variables oscilométricas y espirométricas.

Material y métodos

Se utilizó equipo MasterScreen version 5.0 (Jaeger®) que cumplía con los estándares de ERS (European Respiratory Society) y los criterios de ATS (American Thoracic Society).

Se incluyeron en el estudio, de forma aleatoria, niños asmáticos controlados siguiendo los criterios de la GEMA⁴, que acudían a la consulta de Neumología Infantil del Hospital Clínico Universitario San Carlos.

Se les realizó oscilometría y espirometría forzada, basales y post-broncodilatación. Se estudiaron las variables R5-R20 de la IOS y FEF_{25-75%} de la espirometría forzada.

Se estudió la correlación entre los cambios porcentuales tras administrar el broncodilatador de la Resistencia R5R20 y los mesoflujos FEF_{25-75%}.

Mediante modelo de regresión lineal se estudió la relación de dependencia entre ambas variables con respecto al peso, talla, sexo, edad e índice de masa corporal (IMC).

Se aplicaron análisis de varianza y un modelo de regresión logística para estudiar la influencia, de estar o no en tratamiento y por grupos de edad, en los valores oscilométricos y espirométricos.

Por último se realizó una comparación de proporciones por grupos de edad, según estuvieran o no en tratamiento.

Resultados y Discusión

La correlación entre los porcentajes de cambio basales/post-broncodilatación de R5R20 y FEF_{25-75%} fue negativa. La correlación en valor absoluto fue mayor en los pacientes que estaban en tratamiento y en el grupo de edad a partir de 7 años.

En el modelo de regresión lineal no se encontró que la respuesta broncodilatadora estuviera influenciada en las diferentes técnicas por las variables de edad, peso, talla e IMC.

En el análisis de varianza no se pudo constatar que el tratamiento influyera en el cambio porcentual de la resistencia medida por IOS, si bien estuvo próximo a ser significativo con un p-valor = 0.107. Las variables sexo y edad no influyeron en el porcentaje de cambio de las resistencias R5-R20. En los mesoflujos sí hubo dependencia significativa con respecto a estar o no en tratamiento.

El modelo de regresión logística dio como resultado que el estar en tratamiento estuvo condicionado por el porcentaje de cambio post-broncodilatación en los mesoflujos $FEF_{25-75\%}$, aunque en las resistencias estuvo próximo de ser significativo al 10%. La edad sólo tuvo influencia para el porcentaje de cambio en el $FEF_{25-75\%}$ en el grupo de niños mayores de 7 años.

Se categorizaron las variables de oscilometría y espirometría, se establecieron los criterios positivos de diagnóstico para una y otra prueba para detectar obstrucción y se aplicó test de Wilcoxon obteniendo que la variable oscilométrica fue más sensible que la espirométrica. Este resultado también lo observamos al utilizar matrices de confusión.

El análisis de los resultados obtenidos sugiere que la espirometría fue menos sensible a la hora de detectar la alteración de la VAP en niños de menor edad y en los que no estaban en tratamiento de mantenimiento. De este estudio se deduce que hay indicios razonables de que la técnica oscilométrica detecta la obstrucción de la vía aérea periférica, incluso en pacientes asintomáticos.

A raíz de este hecho se nos plantearía el instaurar tratamiento en los pacientes que presentaran oscilometría alterada aunque estuvieran asintomáticos y con espirometría forzada normal.

Conclusiones

El porcentaje de cambio basal/post-broncodilatación en R5-R20 es más sensible que el de $FEF_{25-75\%}$ en la detección de obstrucción de la vía aérea periférica.

Muchos de los pacientes asmáticos controlados y sin tratamiento de mantenimiento y con espirometría forzada normal, presentan oscilometría anormal, lo que indicaría alteración de la vía aérea periférica.

La IOS ha demostrado ser más sensible en la detección de la obstrucción de la pequeña vía aérea, por lo que estaría indicado incluirla en las pruebas de función pulmonar como método diagnóstico y de control evolutivo.

SUMMARY

Introduction

The basic functional alteration in asthma is the obstruction of the airflow. This is caused by a decrease in the airway calibre. This obstruction can occur at any level of the tracheobronchial tree, but the peripheral airway seems to be the main site of obstruction. The term peripheral airway includes those ducts of the respiratory tree of internal calibre of less than 2 mm. In recent years, techniques have been developed to assess the involvement of these peripheral pathways. Impulse oscillometry system (IOS) is a type of the forced oscillation technique that is becoming more relevant.

Asthma is a chronic, totally or partially reversible inflammatory disease of the respiratory tract. It presents diverse clinical phenotypes of similar clinical characteristics but different aetiologies. Asthmatic children show bronchial hyperresponsiveness (BHR) by a large percentage. And although this hyperresponsiveness may appear in other processes, it is quite suggestive of asthma.

The small airway of asthmatic patients has a similar inflammatory infiltrate that appears in the central airways, being even more intense in cases of severe asthma and in certain asthmatic phenotypes. Asthma is a polygenic disease. Its development will depend on genetic factors but also on exposure and interaction with external environmental factors. Asthma causes structural changes in the proximal and peripheral airways.

Goals

To assess the usefulness of the impulse oscillometry (IOS) technique as a method of evaluating the “silent” small airway " in "supposedly" controlled paediatric asthma patients and to establish whether oscillometry would be a more sensitive and specific technique for the detection of alteration in the airways than spirometry. To evaluate whether there are differences in both peripheral airway resistance (R5-R20) and FEF_{25-75%} midflows in treated versus untreated patients. To analyse whether variables such as age, weight, height and body mass index influence the results of the oscillometric and spirometric variables.

Material and methods

MasterScreen version 5.0 (Jaeger[®]) equipment was used that complied with ERS (European Respiratory Society) standards and ATS (American Thoracic Society) criteria.

We included randomly controlled asthmatic children following GEMA⁴ criteria, who attended the consultation of Children's Neumology of the Hospital Clínico Universitario San Carlos.

They were subjected to oscillometry and forced spirometry, basal and post-bronchodilation. We studied the variables R5-R20 of IOS and FEF_{25-75%} of forced spirometry.

The correlation between the percentage changes after administering the bronchodilator of the Resistance R5R20 and the FEF_{25-75%} midflows was studied.

A linear regression model was used to study the dependence relationship between the two variables with respect to weight, height, gender, age and body mass index (BMI).

Analysis of variance and a logistic regression model were applied to study the influence, whether or not being treated, and by age groups, on the oscillometric and spirometric values.

Finally, a comparison of proportions was made by age groups, depending on whether or not they were in treatment.

Results and Discussion

The correlation between the basal/post-bronchodilation exchange rates of R5R20 and FEF_{25-75%} was negative. The absolute value correlation was higher in patients who were in treatment and in the age group from 7 years.

In the linear regression model the bronchodilator response was not found to be influenced by the different techniques by the variables of age, weight, height and BMI.

In the analysis of variance, it was not possible to verify that the treatment influenced the percentage change in resistance measured by IOS, although it was close to being significant with a p-value = 0.107. The sex and age variables did not influence the percentage change in R5-R20 resistance. In the midflows there was significant dependence on whether or not the patient was being treated.

The logistic regression model showed that treatment was conditioned by the percentage of post-bronchodilation change in the FEF_{25-75%} midflows, although in

the resistance it was close to being significant at 10%. Age only influenced the percentage change in FEF_{25-75%} in the group of children older than 7 years.

The variables of oscillometry and spirometry were categorized, positive diagnostic criteria were established for each and every test to detect obstruction and Wilcoxon test was applied, obtaining that the oscillometric variable was more sensitive than spirometry. This result is also observed when using confusion matrices.

The analysis of the results suggests that spirometry was less sensitive in detecting altered peripheral airway in younger children and in those who were not in maintenance therapy. This study shows that there are reasonable indications that the oscillometric technique detects the obstruction of the peripheral airway, even in asymptomatic patients.

As a result of this fact we would consider the establishment of pharmacological therapy in patients who presented altered oscillometry even though they were asymptomatic and with normal forced spirometry.

Conclusions

The percentage of basal / post-bronchodilation change in R5-R20 is more sensitive than that of FEF_{25-75%} in the detection of peripheral airway obstruction.

Many of the asthmatic patients undergoing maintenance therapy and with normal forced spirometry present abnormal oscillometry, which would indicate an alteration of the peripheral airway.

IOS has been shown to be more sensitive in the detection of small airway obstruction, so it would be appropriate to include it in pulmonary function tests as a diagnostic and evolutionary control method.

Introducción

I. INTRODUCCIÓN

En los primeros años de vida, se estima que un 50% de los preescolares presentan episodios de disnea o sibilancias. Es importante conocer la etiología de estos episodios ya que no hay que olvidar la premisa de que “todo lo que pita no es asma”. El deficiente desarrollo del sistema inmune en estas edades que favorece el desarrollo de infecciones virales, unido a otra serie de factores como los ambientales, el humo del tabaco y la predisposición genética pueden ser causa de estos episodios de sibilancias o disnea.¹

La alteración funcional básica en el asma es la obstrucción del flujo aéreo causada por una disminución del calibre de la vía aérea, en especial durante la espiración. Aunque la obstrucción puede ocurrir en cualquier nivel del árbol traqueobronquial, la vía aérea periférica (menor a 2 mm de diámetro en un adulto) parece ser el principal sitio de obstrucción.² En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten evaluar la afectación de las vías aéreas periféricas (VAP) en el asma.³

1. Definición

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica, total o parcialmente reversible, de las vías respiratorias. Está condicionada en parte por factores genéticos, presentando diversos fenotipos clínicos con manifestaciones clínicas similares con hiperrespuesta bronquial y obstrucción variable al flujo aéreo, pero probablemente de diferentes etiologías. En su patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación.⁴

En la mayoría de los casos el asma se inicia en la edad pediátrica. Además de la inflamación de la vía aérea condicionada por la hiperrespuesta de ésta ante diversos estímulos, se caracteriza desde un punto de vista clínico por: tos, disnea y sibilancias.^{5,6}

La reversibilidad de la obstrucción bronquial puede darse de forma espontánea o en respuesta a tratamientos con broncodilatadores de acción corta (β_2 AC) y/o antiinflamatorios.^{4,6}

Durante las intercrisis los niños asmáticos muestran hiperreactividad bronquial (HRB) y tras la administración de agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (β_2 AC) revierte el estrechamiento de la vía aérea.⁷

Esta hiperreactividad bronquial la podemos objetivar en un amplio porcentaje de pacientes asmáticos. En la práctica, un grado importante de esta hiperrespuesta resulta bastante sugerente de asma, no obstante no se puede establecer el diagnóstico o descartarlo por este hecho ya que aparece también en otros procesos, si bien el grado de intensidad suele ser más leve. Sin embargo, la evaluación de la HRB y de la reversibilidad del estrechamiento de las vías respiratorias no sólo es importante para el diagnóstico de asma sino también para evaluar la gravedad de la enfermedad, la eficacia del tratamiento y, especialmente, el grado de control de asma.^{7,8}

En los lactantes y niños preescolares, el diagnóstico de asma se basa en la demostración de la causalidad de los síntomas alérgicos, y HRB, condición esencial para el diagnóstico de la enfermedad a cualquier edad.

La HRB la podemos clasificar en:¹

- 1 HRB primaria o congénita: la base de ésta son las variantes del receptor β_2 -adrenérgico del músculo liso bronquial que vienen determinados por los polimorfismos genéticos y la influencia de factores exógenos (ej. madre gestante fumadora) que en definitiva van a incidir de forma negativa en el desarrollo pulmonar del feto. Se considera que esta HRB congénita es el primer precursor del asma en niños pequeños.
- 2 HRB adquirida: Empeoramiento o debut, tanto en edades tempranas como en edades posteriores (más frecuente), por factores ambientales contaminantes presentes en el hogar o en el exterior. También en niños con episodios de sibilancias recurrentes sin predisposición genética, intervienen diversos factores como inmadurez pulmonar, infecciones virales o contaminación ambiental.¹

El trayecto tráqueo-bronquial del aparato respiratorio lo componen las vías que conducen el aire hasta la zona de intercambio gaseoso, que está compuesta por los bronquiolos y los sacos alveolares. A medida que penetran en los pulmones, estos conductos van dividiéndose y reduciendo progresivamente el grosor de su pared. En la práctica, el término vía aérea pequeña (VAP) engloba a aquellos conductos de calibre interno inferior a 2 mm.³

Se ha demostrado, tras analizar muestras procedentes de biopsias transbronquiales y necropsias, que, en los pacientes asmáticos, la vía aérea pequeña presenta no sólo similar infiltrado inflamatorio (linfocitos y eosinófilos activados) sino que éste también puede ser más intenso que el que se produce en las vías aéreas centrales, correlacionándose este hecho con la gravedad del asma y con ciertos fenotipos de asma.^{3,9}

El asma es una enfermedad poligénica en la que están implicados más de 22 locus en 15 cromosomas autosómicos. La susceptibilidad individual de desarrollar la enfermedad asmática va a depender por un lado de los factores genéticos predisponentes y por otro de la exposición e interacción a diferentes factores externos ambientales: dieta, agentes estresantes, físicos, químicos.^{5,10} Por tanto, presenta una elevada variabilidad individual en cuanto a gravedad como a pronóstico.⁶

2. Aspectos epidemiológicos

Las vías respiratorias de los niños pequeños presentan desde el punto de vista anatómico-fisiológico una serie de características que predisponen a la obstrucción: vías respiratorias de menor calibre, aumento fisiológico del tono vagal y sistema inmunológico inmaduro. Todo esto da lugar que se produzcan con mayor frecuencia procesos infecciosos que ocasionan inflamación de la mucosa bronquial, constricción del músculo liso y/o aumento de secreción de las glándulas mucosas del árbol respiratorio dando lugar a la obstrucción.¹

2.1 Prevalencia

La prevalencia representa el número de casos existentes en un periodo de tiempo específico y en una población determinada. Se estima a partir de variables como los síntomas y las medidas fisiológicas.¹⁰

Las cifras de prevalencia de asma son muy elevadas aunque varía de forma ostensible de unos países a otros y dentro de un mismo país también existen diferencias entre las distintas regiones.^{11,12}

En España la prevalencia ha aumentado en los últimos años, y parece deberse al mayor desarrollo industrial. Se realizaron estudios transversales en los que se utilizaron cuestionarios ambientales revelando importantes diferencias en la prevalencia en base a la distribución geográfica.^{12,13,14}

En otro estudio realizado para determinar la prevalencia en relación con las infecciones respiratorias de vías bajas consideradas como factor de riesgo, se encontró prevalencia de asma a los 6 años de edad del 9'3% y del 16'6% para sibilancias persistentes.¹⁵

El Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC: "International Study of Asthma and allergies in Chilhood"), basado en encuestas epidemiológicas estandarizadas⁶, en su primera fase demostró que existía una gran variabilidad en la prevalencia de asma. En la fase 3 del estudio ISAAC se concluyó que la prevalencia había aumentado en la mayoría de países en desarrollo, donde antes tenían baja prevalencia y, por el contrario permanecía igual o había disminuido en los centros que tenían una prevalencia alta (la mayoría situados en países desarrollados)¹⁶ El estudio ISAAC fase III en España analizó a 289.445 niños de entre 6 y 7 años en 10 áreas geográficas y 31.257 adolescentes de 13-14 años en 11 áreas geográficas. Tras analizar, con modelos de regresión logística y la correspondencia con la edad mediante correlación lineal, los cuestionarios rellenados por los pacientes, se pusieron de manifiesto las notables variaciones geográficas en la prevalencia de los síntomas de asma en nuestra geografía. Por lo general tiene su debut en la infancia.¹²

Según este estudio la media de prevalencia en España es del 10%, similar al de la Unión Europea, y algo mayor en zonas costeras que en el interior.^{12,17}

La prevalencia viene determinada por la incidencia de la enfermedad, así como por la duración de la misma y su mortalidad. Los estudios de prevalencia deben tener una alta tasa de respuesta para garantizar la representatividad de los resultados.¹⁰

Se sabe que la frecuencia de asma tiene una relación inversa con la altitud sobre el nivel del mar, es decir, mientras más altitud tiene una región, menor es la frecuencia de esta enfermedad.^{16,17,18}

2.2 Incidencia

Se refiere al número de nuevos casos de la enfermedad durante habitualmente un año, en relación con el número de habitantes en un área determinada y/o con grupos de edad, sexo, etc que puedan ser relevantes en el análisis de la enfermedad en el conjunto de la población.¹⁹

La incidencia resulta ideal para establecer comparaciones entre diferentes áreas geográficas, pero estimarla resulta más difícil pues se necesita realizar un seguimiento exhaustivo a largo plazo, y además es complicado establecer el inicio de la enfermedad.¹⁰

Diversos estudios explican que la diferencia en cuanto a nuevos casos está relacionada con factores genéticos, medioambientales, población inmigrante, factores dependientes de organización y asistencia en los diferentes Servicios de Salud.⁴

La incidencia es más alta en edades pediátricas, mientras que los individuos de 15 a 24 años de edad son los que presentan menor frecuencia de casos nuevos.¹⁶

3. Aspectos fisiopatológicos.

En los 2 primeros años de vida es muy frecuente que los niños presenten episodios de disnea o sibilancias, con porcentajes de hasta un 50%. Esto es debido a la inmadurez del sistema inmune en estas edades que hace que se produzcan infecciones virales frecuentes, sumado a otros factores como el humo de tabaco (sobre todo si en el entorno familiar hay fumadores), predisposición genética, antecedentes familiares de alergia y asma. No se debe olvidar que todas las sibilancias no son debidas a asma.¹

Desde un punto de vista fisiopatológico el asma se caracteriza por una obstrucción al flujo aéreo determinado que viene determinada por una disminución del calibre de la vía aérea, fundamentalmente durante la espiración, lo que da lugar a un aumento de la resistencia de las vías aéreas (Raw) al paso del aire. En las exacerbaciones asmáticas también intervienen otros factores en este cierre de la vía aérea: las alteraciones del surfactante producidas por el proceso inflamatorio y la disminución de la presión transpulmonar (PL), o presión de retracción elástica. Esta obstrucción no es permanente ni uniforme y suele ocurrir de forma episódica y es reversible de forma parcial o total de manera espontánea o con el uso de tratamiento. La obstrucción, aunque puede afectar a cualquier tramo de la vía aérea, suele ocurrir principalmente en la pequeña vía aérea (diámetro <2 mm).

En el desencadenamiento de la obstrucción pueden estar implicados uno o varios mecanismos: contracción del músculo liso (broncoespasmo), aumento de la secreción mucosa y engrosamiento de la pared tráqueobronquial por inflamación y/o remodelación. La inflamación generalmente es de predominio eosinofílico, aunque también intervienen células T, neutrófilos, células cebadas, etc. La remodelación de las vías respiratorias conlleva asociado una progresiva pérdida de la función pulmonar. Esta remodelación viene determinada por hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, hiperplasia de glándulas submucosas, neovascularización y fibrosis subepitelial. La contribución de cada uno de estos elementos puede variar de acuerdo al factor desencadenante de la exacerbación e influirá en la gravedad del asma.^{2,4}

La obstrucción, que en casos de asma grave puede ser permanente y que, aunque generalizada, no suele ser uniforme en todas las áreas pulmonares, es la que da lugar a la aparición de las alteraciones funcionales: aumento de trabajo respiratorio, alteración de la mecánica pulmonar y volúmenes pulmonares, desequilibrio de la relación ventilación/perfusión y compromiso del intercambio gaseoso. (Figuras 1 y 2)²

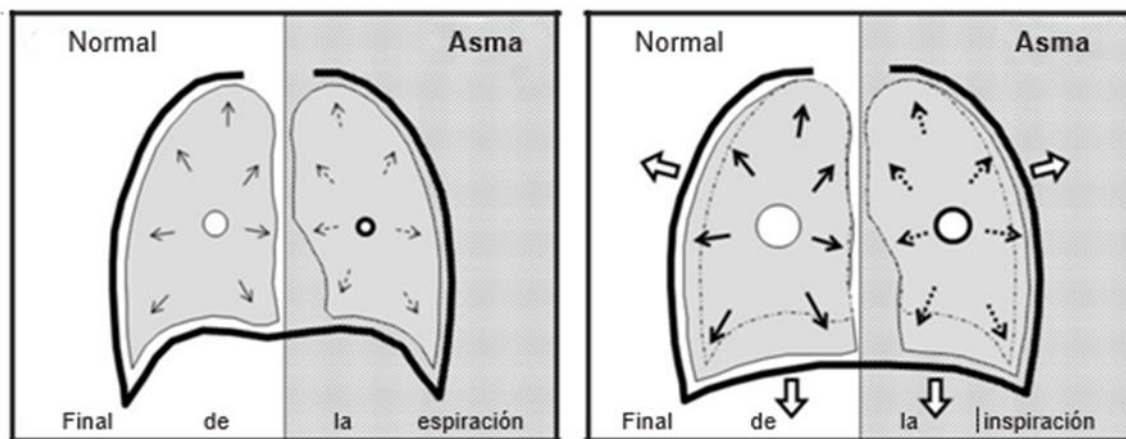


Figura 1. Representación esquemática de los cambios de la presión transpulmonar y el calibre de las vías aéreas durante el ciclo respiratorio en condiciones normales y en el paciente asmático.

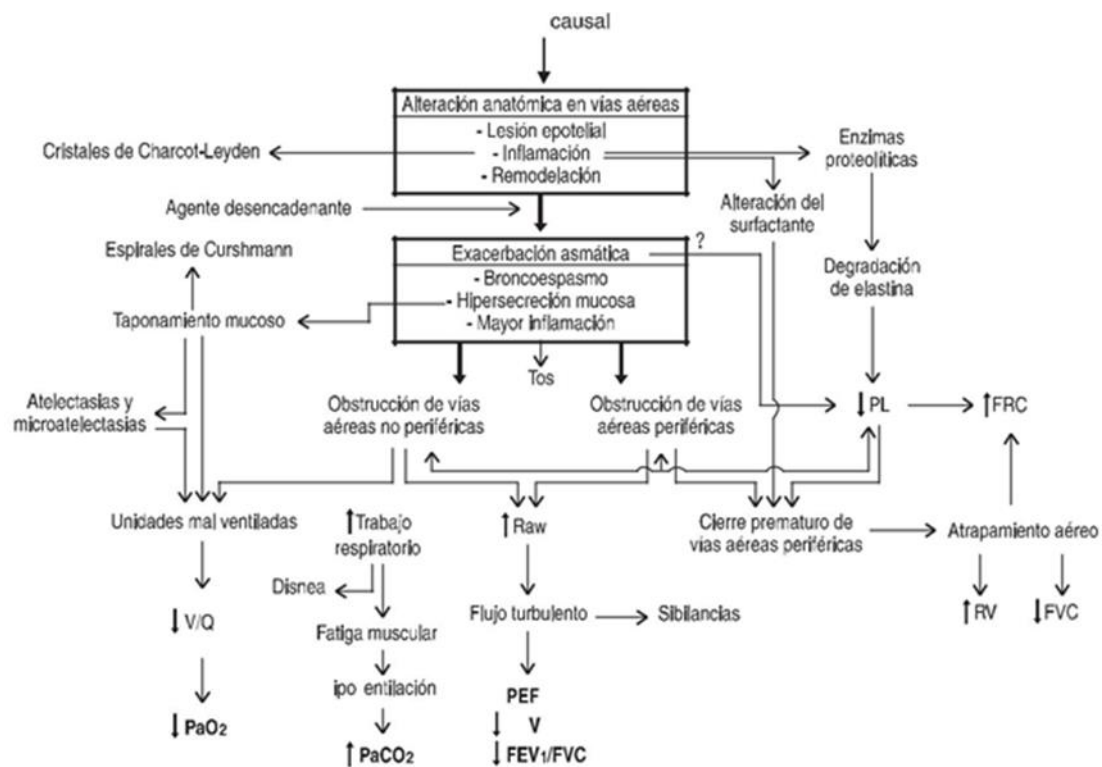


Figura 2. Mecanismos principales que causan las alteraciones fisiopatológicas en el asma

La enfermedad asmática provoca cambios estructurales en la vía aérea, hecho demostrado en diversos estudios de broncoscopia y en necropsias. No sólo se alteran las vías aéreas proximales sino también las pequeñas vías aéreas. El estudio y determinación de si existe obstrucción o no y el grado de ésta a nivel de la VAP está adquiriendo una gran importancia pues el volumen total y la superficie de la VAP son mucho mayores que la de las vías aéreas grandes. En estudios de capacidad de respuesta a metacolina se ha puesto en evidencia que en el asma leve con valores espirométricos normales, la resistencia de las vías respiratorias puede aumentar hasta 7 veces en comparación con el grupo control.²⁰

Las vías aéreas periféricas (VAP) se caracterizan desde un punto de vista funcional por:^{3,4,21}

1. La velocidad del flujo aéreo es mucho menor en las VAP donde se desarrolla un flujo laminar en contraste con las turbulencias que ocurren en las vías aéreas proximales de mayor calibre. Esto se debe a la relación inversa del flujo con la sección transversa de la VAP cuya sección es muy superior si la comparamos con la de las vías aéreas de mayor calibre. Por esta razón, y en contraste con lo que acaece en los conductos proximales, los cambios de la densidad del aire inspirado no tienen repercusión sobre el flujo de aire por las VAP. En condiciones normales, las vías respiratorias de menor calibre son zonas de baja resistencia al flujo aéreo contribuyendo en menos del 10% a la resistencia pulmonar total.

2. Las VAP están bañadas en su pared interior por un líquido surfactante que actúa disminuyendo la tensión de superficie y, por tanto, evitando el colapso de las vías respiratorias durante la espiración.
3. Ausencia de cilios.
4. Las VAP presentan una elevada distensibilidad y escaso radio de curvatura, características que de no ser por el surfactante que hay en su interior, provocaría el colapso y cierre precoz de las mismas ante volúmenes pulmonares bajos.

El análisis de muestras de tejido pulmonar ha demostrado que en las VAP existe un infiltrado inflamatorio, de linfocitos y eosinófilos activados, similar y hasta más intenso al descrito en las vías aéreas centrales y que, en ocasiones, se ha correlacionado con la gravedad del asma.^{3,9,22}

A nivel funcional esta situación genera un mayor volumen de secreciones mucosas (exudado vascular, células inflamatorias) que pasan a la luz de las VAP, provocando una modificación en la composición del líquido que baña su interior, aumentando su tensión de superficie y perdiendo por ello su capacidad de surfactante. Este último hecho unido a las características de distensibilidad y escaso diámetro de estas vías se traduce en inestabilidad y tendencia al colapso,²³ dando lugar a atrapamiento aéreo y aumento del volumen residual. El daño que produce la acumulación de secreciones en las VAP se ve potenciado por la dificultad fisiológica para expulsarlas debido principalmente a dos factores: por un lado está la ausencia de cilios que ayudarían a movilizarlas y, por otro, el flujo laminar de la zona que impide que al toser se origine un

incremento efectivo de velocidad del flujo de aire para arrastrar las secreciones acumuladas.³

La afectación distal de las vías aéreas podría estar implicada en ciertos fenotipos de asma que revisten mayor gravedad, como las exacerbaciones nocturnas, el asma de difícil control o el asma resistente a los corticoides inhalados.^{3,9}

4. Factores predisponentes, factores de riesgo y factores desencadenantes.

El conocimiento de estos factores, en especial los factores de riesgo, es de vital importancia para establecer medidas en la prevención de la enfermedad.¹

4.1 Factores genéticos:

Estos factores pueden favorecer o contribuir al desarrollo de asma interviniendo en la respuesta individual frente a otros factores de riesgo e influyendo sobre la acción de los factores desencadenantes.⁴

La base genética de la atopía y el asma es bien conocida. Aproximadamente los pacientes asmáticos tienen antecedentes familiares en un 70-80%, bien con igual patología o con patologías alérgicas diferentes. En esta predisposición genética intervienen varios genes que dan lugar a los diferentes polimorfismos que provocan la respuesta anormal del organismo ante la exposición a diferentes alérgenos.¹

La influencia materna en la transmisión de la predisposición atópica es mayor que la del padre. Durante el embarazo hay un predominio de la actividad de linfocitos Th2 que crean un ambiente inmune propicio para el desarrollo del feto,

evitando que el organismo materno lo rechace. La sensibilización a los alérgenos puede ocurrir ya durante el embarazo, aunque se desconoce la vía por la cual los alérgenos que han pasado a la madre, provocan la estimulación inmune con producción de IgE en el feto.¹

4.2 Factores de riesgo:

Los factores de riesgo son los que se relacionan con la aparición de asma. Actúan afectando el desarrollo pulmonar tanto en su estructura como interfiriendo en los mecanismos de defensa inmunitaria, favoreciendo el inicio temprano de la enfermedad asmática así como el desarrollo de episodios recurrentes de sibilancias transitorias. Ya durante la etapa fetal pueden actuar e interfieren sobre el desarrollo y maduración del sistema inmunológico. Un estrés prolongado de la madre da lugar a producción excesiva de cortisol, hormona inmunomoduladora que interfiere provocando un desequilibrio entre la actividad Th1/Th2 a favor de los Th2.²⁴ Otros factores de riesgo pueden ser todos aquéllos que alteran la fisiología del útero (sangrado uterino, insuficiencia placentaria) favoreciendo la prematuridad, la desnutrición prolongada de la gestante y el tabaquismo materno durante la gestación y lactancia. Este último factor ha sido estudiado y se ha encontrado una disminución de los mesoflujos FEF25-75% (Flujo Espiratorio Medio Forzado durante el intervalo del 25 – 75% de la FVC) en niños cuyas madres fumaron durante el embarazo. En estudios de sangre de cordón se observaron alteraciones de la respuesta inmune del feto, encontrando mayores niveles de IgE y una producción significativa de citocinas Th2 (IL-13, IL-5mRNA, IL-6).²⁵

Los contaminantes químicos y ambientales pueden ser causa de HRB, provocando irritación e inflamación de las vías respiratorias., con espectro amplio de sintomatología que va desde tos irritativa hasta episodios de bronquitis obstructiva y sibilancias. La influencia de esos contaminantes ambientales es variable pues dependerá de la concentración, ventilación, características de la vivienda.¹

En la siguiente tabla tomada de la Guía Española para el manejo del Asma (GEMA4.0) se especifican los factores de riesgo para desarrollo de asma.⁴

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollo de asma (GUIA GEMA 4.0)

FACTORES DE RIESGO	CATEGORÍA DE LA EVIDENCIA	ASOCIACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	REFERENCIA
FACTORES DEL HUÉSPED				
Atopia	B-C	OR 3,5 (2,3-5,3)	b	Arbes 2007
Menarquía precoz	B-C	OR 2,79 (1,06-7,34)	b	MacSali 2011
	B-C	OR 2,34 (1,19-4,59)	b	Al-Sahab 2011
Obesidad	B-C	OR 0,9 (0,7-1,1)	b	Sin 2002
Hiperrespuesta bronquial	B-C	OR 4,2 (1,92-9,23)	b	Carey 1996
Rinitis	B-C	OR 3,21 (2,21-4,71)	b	Guerra 2002
	B-C	OR 4,16 (3,57-4,86)	b	Burgess 2007
	B-C	RR 3,53 (2,11-5,91)	b	Shaaban 2008
Rinosinusitis crónica	B-C	OR 3,48 (3,20-3,76)	b	Jarvis 2012
FACTORES PERINATALES				
Prematuridad	A-B	OR 2,81 (2,52-3,12) ¹	a	Been 2014
	A-B	OR 1,37 (1,17-1,62) ²	a	Been 2014
Ictericia neonatal	B-C	OR 1,64 (1,36-1,98)	b	Ku 2012
Lactancia	B-C	OR 0,88 (0,82-0,95) ¹²	b	Silvers 2012
	A-B	OR 0,70 (0,60-0,81) ¹²	a	Gdalevich 2001
Cesárea	B-C	HR 1,52 (1,42-1,62)	b	Tollanes 2008
Tabaco en gestación	B-C	OR 1,72 (1,11-2,67)	b	Strachan 1996
	B-C	RR 8,8 (3,2-2,4)	b	Gilliland 2006
	B-C	OR 1,87 (1,25-2,81)	b	Ehrlich 1996
	B-C	OR 1,65 (1,18-2,31)	b	Neuman 2012
FACTORES AMBIENTALES				
Aeroalérgenos	B-C	OR 0,68 (0,49-0,95) ^{7,12}	b	Kerkhof 2009
Alérgenos laborales	B-C	RR 2,2 (1,3-4,0)	b	Kogevinas 2007
Infecciones respiratorias	B-C	OR 0,52 (0,29-0,92) ^{9,12}	b	Jlli 2001
Tabaquismo	B-C	RR 3,9 (1,7-8,5)	b	Gilliland 2006
	B-C	OR 2,98 (1,81-4,92)	c	Polosa 2008
FÁRMACOS				
Antibióticos	B	OR 1,12 (0,88-1,42) ^{10,13}	a	Marra 2006
	A	OR 2,82 (2,07-3,85) ¹¹	a	Marra 2006
	B-C	OR 1,75 (1,40-2,17)	b	Hoskin-Parr 2013

ASOCIACIÓN: se indican los odds ratio (OR), HR (Hazard Ratio), RR (riesgo relativo) con su intervalo de confianza del 95% entre paréntesis.1 Muy prematuros, 2 Moderadamente prematuros, 3 Ingesta de vitamina E, 4 Ingesta de zinc, 5 Dieta mediterránea, 6 Exposición a perro, 7 Exposición a gato, 8 Vivir en granja, 9 Infección viral no respiratoria, 10 Estudios prospectivos, 11 Estudios retrospectivos, 12 Factor protector, 13 No asociación

TIPOS DE ESTUDIOS: a: metanálisis-revisión sistemática, b: estudio epidemiológico prospectivo grande, c: estudio epidemiológico retrospectivo grande.

4.3 Factores desencadenantes:

La exposición a estos factores da lugar a la aparición o exacerbación de la sintomatología en pacientes asmáticos. Por tanto, la evitación de estos desencadenantes es fundamental en el tratamiento de la enfermedad asmática.⁴

Se ha observado que algunos factores ambientales que actúan como desencadenantes de clínica asmática también actúan como protectores para el desarrollo de asma cuando el sujeto ha estado expuesto a los mismos durante la infancia.

Entre estos desencadenantes están:

-Sensibilización temprana: La sensibilización a alérgenos, que puede ocurrir desde la etapa fetal, favorecida por el grado de exposición a éstos, las condiciones ambientales y la carga genética dan lugar a la aparición de los síntomas de asma. Tras el nacimiento es cuando el niño está más expuesto a los alérgenos domésticos más comunes, los ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*). Sin embargo, la manifestación de síntomas alérgicos en el árbol respiratorio vendrá asociado a la predisposición atópica, concentración y potencia alergénica y capacidad para liberar los antígenos cuando los ácaros se depositan sobre la superficie de la mucosa.

-infecciones víricas: Las infecciones víricas provocan, en un elevado número de pacientes pequeños, cuadros de broncoespasmo, tanto en los niños atópicos como en los no atópicos.

- El virus respiratorio sincitial (VRS) es uno de los virus más implicados. Produce lesiones en la mucosa bronquial, aumentando la broncolabilidad y desencadenando crisis de sibilancias o broncoconstricción, tanto en

pacientes atópicos como en los no predispuestos. Su membrana con la que se adhiere a la superficie de la célula diana está compuesta por 2 proteínas G y F. La proteína G promueve la respuesta Th2 mientras que la F estimula la producción de citoquinas en los linfocitos Th1. En base al predominio de una y otra proteína el VRS se clasifica en A y B, lo que también determina las diferentes manifestaciones clínicas.²⁶

- Metapneumovirus: es responsable del 10-15% de las infecciones respiratorias en niños. Perteneciente a la familia Paromyxoviridae. Muy semejante al VRS con el que comparte cierto patrón genético y epidemiológico.
- Virus de la gripe A y B y parainfluenza 1, 2 y 3: aunque menos agresivos que los anteriores, pueden causar también crisis obstructivas. Su mecanismo de acción estriba en la descamación de células epiteliales del árbol tráqueobronquial así como edema de la mucosa bronquial con infiltración de neutrófilos y células mononucleares. Estas lesiones son reversibles en 6 semanas.²⁷
- Rhinovirus: Principal causante de infecciones respiratorias, que desencadenarán aproximadamente la mitad de las crisis asmáticas en los preescolares. Se clasifica en tres subgrupos A, B y C. Se ha demostrado que los Rhinovirus inducen directamente la actividad de las células Th2, si bien esto no implica mayor responsabilidad del Rhinovirus en la patogénesis del asma.

-infecciones bacterianas: Algunos antígenos bacterianos poseen capacidad inmunomoduladora, lo que en infecciones repetidas hace que den lugar a respuesta inmune con predominio de linfocitos Th1 frente a Th2, ejerciendo una

acción protectora frente a la sensibilización de alérgenos en menores de 2 años. Sin embargo, en otros estudios se establece también el papel coadyuvante de las endotoxinas con sensibilización a los ácaros y otros neumoaérgenos. Estas endotoxinas, incluso a muy bajas concentraciones (10ng/ml) son capaces de activar macrófagos alveolares que ocasionan inflamación bronquial, aumentando la HRB tanto en asmáticos como en sanos. Por esto es plausible que los niveles de endotoxina puedan tener una influencia causal importante de bronquitis sibilante o asma no atópica.^{28,29}

Sin embargo, en el caso de que el paciente asmático sufra una infección respiratoria bacteriana, existe una alta probabilidad de que se produzca una reagudización con intensificación de la sintomatología obstructiva debido a la acción de enterotoxinas bacterianas que actuando como superantígenos estimulan los mecanismos que desencadenan la inflamación de la mucosa respiratoria.¹

Los factores desencadenantes, además de los ya expuestos, se detallan en la siguiente tabla:⁴

Tabla 2: Factores desencadenantes de asma (GEMA 4.0)⁴

FACTORES AMBIENTALES	ATMOSFÉRICOS	POLUCIÓN	- SO ₂ - NO ₂ - Ozono - CO
		VEGETALES	- Partículas en suspensión - Polen de gramíneas - Polen de árboles - Polen de malezas
	DOMÉSTICOS	- Ácaros del polvo - Epitelio de gato	- Epitelio de perro - Cucaracha
	AGENTES INFECCIOSOS	HONGOS	- <i>Alternaria alternata</i> - <i>Cladosporium herbarum</i> - <i>Penicillium</i> - <i>Aspergillus fumigatus</i>
		VIRUS Y BACTERIAS	- Rhinovirus - Otros virus respiratorios
FACTORES LABORALES	SUSTANCIAS DE BAJO PESO MOLECULAR	INDUSTRIA IMPLICADA	
	Fármacos Anhídridos Diisocianatos Maderas Metales Otros	Industria farmacéutica Industria del plástico Industrias de poliuretano, plástico, barnices y esmaltes Aserraderos, carpinterías, ebanisterías Fundiciones, industrias de niquelados, plateados, curtidos de piel, limpieza de calderas Industrias de cosméticos, peluquerías, revelado de fotografía, refrigeración, tintes	
	SUSTANCIAS DE ALTO PESO MOLECULAR	Industria Implicada	
	Sustancias de origen vegetal, polvo y harinas Alimentos Enzimas vegetales Gomas vegetales Hongos y esporas Enzimas animales	Granjeros, trabajadores portuarios, molinos, panaderías, industria cervecera, procesamiento de soja, industrias del cacao, café y té, industria textil Industria alimentaria Industria alimentaria, industria farmacéutica Industria alimentaria, imprentas, industria del látex, sanitario: Panaderías, granjas, agricultores Molinos, fabricación de carmín	
FACTORES SISTÉMICOS	FÁRMACOS	- Antibióticos Sensibilizantes - Ácido acetilsalicílico	- β-bloqueantes no selectivos sistémicos y tópicos - AINE
	ALIMENTOS	- Leche de vaca - Huevo - Frutos secos	- Cereales - Pescados - Mariscos
		- Alimentos con sulfitos	Frutos secos, vino, zumos de limón lima y uva, patatas desecadas, vinagre, marisco, cerveza, etc
		- Panalérgenos vegetales como profilinas o proteína transportadora de lípidos (LTP)	
	OTROS	- Veneno de himenópteros	<i>Apis mellífera</i> (abeja) <i>Vespula spp</i> (avispa) <i>Polistes dominulus</i> (avispa)

5. Aspectos patogénicos:

Surgen una serie de cuestiones acerca de la afectación de la VAP en el asma:²⁰

- ¿la inflamación que está presente en las grandes vías también se encuentra en las pequeñas?
- ¿cuál es el grado de esta inflamación?
- ¿induce cambios estructurales?

5.1 Inflamación: Diversos estudios realizados en tejido pulmonar obtenido mediante diversas técnicas (biopsia transbronquial, autopsia..) han demostrado cambios inflamatorios y estructurales en VAP así como en las vías proximales en pacientes con asma.^{30,31} A pesar de que las VAP carecen de glándulas secretoras de moco, en exámenes histológicos de tejido pulmonar procedente de autopsia de pacientes asmáticos, se han observado cambios en su luz por taponamientos mucosos así como daño en el epitelio de estas vías.^{32,33}

La inflamación de la vía aérea es característica en todos los tipos de asma, afectando a toda la vía respiratoria y no se ha llegado a establecer correlación entre gravedad de asma e intensidad de la inflamación.³⁴

En el paciente asmático se ha encontrado a nivel de vías aéreas un patrón inflamatorio de características similares al de otras enfermedades alérgicas como rinitis alérgica/rinosinusitis y dermatitis atópica. Viene representado por un aumento numérico de determinadas células que liberan mediadores inflamatorios causantes de la clínica: mastocitos, eosinófilos activados, células natural killer y linfocitos Th2. El grado de inflamación está relacionado con la hiperreactividad de las vías respiratorias. En la inflamación alérgica están involucradas estas células inflamatorias.(Fig.3)³⁵

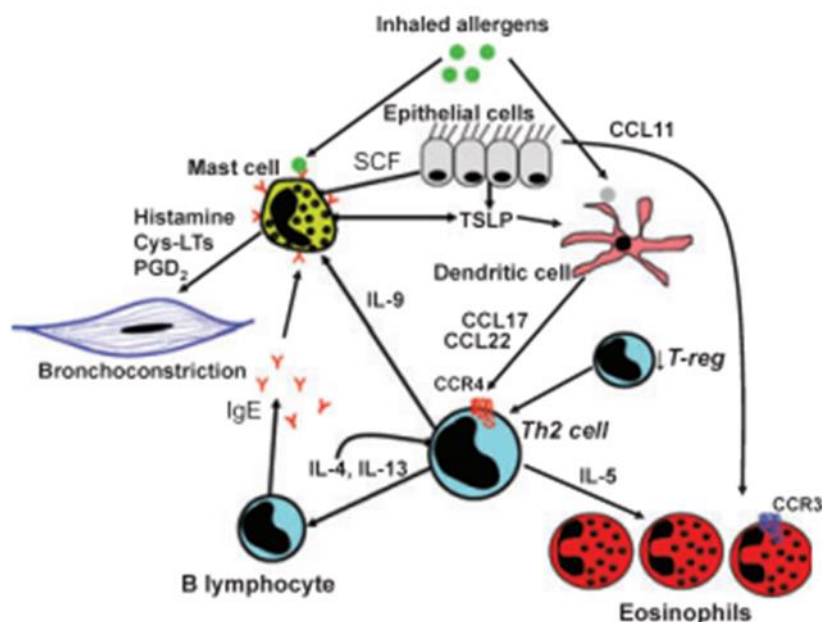


Figura 3. Inflamación en la alergia. Los alérgenos inhalados activan mastocitos sensibilizados mediante la reticulación de moléculas de IgE unidas a la superficie para liberar varios mediadores broncoconstrictores, incluyendo cisteinil-leucotrienos (cys-LT) y prostaglandina D2 (PGD2). Las células epiteliales liberan el factor de células madre (SCF) importante para mantener a los mastocitos de la mucosa en la vía aérea o la superficie de la piel. Los alérgenos son procesados por células dendríticas mieloides, las cuales están condicionadas por linfopoyetina estromal tímica (TSLP) secretada por células epiteliales y mastocitos para liberar las quimiocinas CCL17 y CCL22 que actúan sobre el receptor 4 de quimiocinas CC orquestando la respuesta inflamatoria en alergia mediante la liberación de Interleucina 4. Inflamación en la alergia. Los alérgenos inhalados activan mastocitos sensibilizados mediante la reticulación de moléculas de IgE unidas a la superficie para liberar varios mediadores broncoconstrictores, incluyendo cisteinil-leucotrienos (cys-LT) y prostaglandina D2 (PGD2). Las células epiteliales liberan el factor de células madre (SCF) importante para mantener a los mastocitos de la mucosa en la vía aérea o la superficie de la piel. Los alérgenos son procesados por células dendríticas mieloides, las cuales están condicionadas por linfopoyetina estromal tímica (TSLP) secretada por células epiteliales y mastocitos para liberar las quimiocinas CCL17 y CCL22 que actúan sobre el receptor 4 de quimiocinas CC orquestando la respuesta inflamatoria en alergia mediante la liberación de Interleucina 4 y la interleucina 3 (IL 3) que estimulan a las células B para sintetizar la IgE, IL 5 (necesaria para la inflamación eosinofílica) e IL 9 (necesaria para estimular la proliferación de los mastocitos). Las células epiteliales liberan CCL 11, que recluta eosinófilos a través de CCR3. Los pacientes con enfermedad alérgica pueden tener un defecto en las células T reguladoras (Treg) que pueden favorecer la activación de células Th2.

Hay un predominio de LTh2 sobre los LTh1. Los Th2 liberan citoquinas inflamatorias específicas IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y también dan lugar a la producción de IgE por parte de los linfocitos B. Los linfocitos natural killer están elevados mientras que los LT reguladores está disminuidos. (Fig.4 y 5).^{35,36}

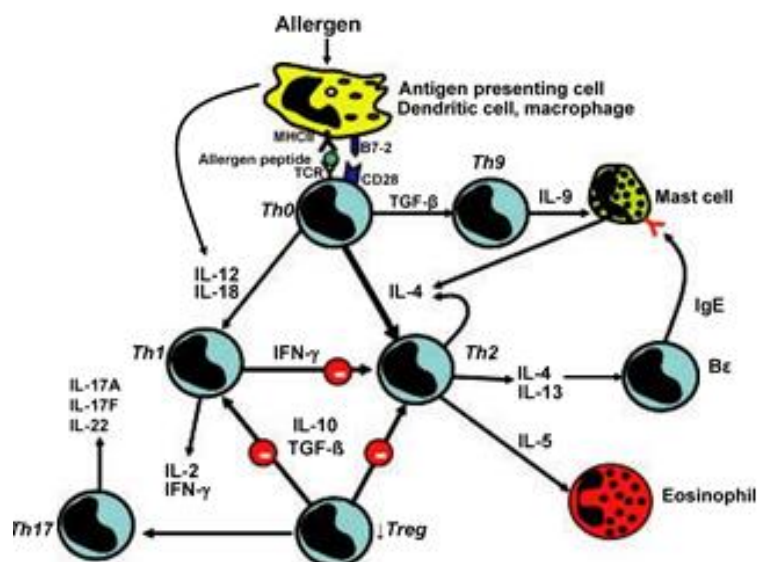


Figura 4. Linfocitos T en la alergia: la inflamación asmática se caracteriza por una preponderancia de linfocitos T-helper 2 (Th2) sobre células T-helper 1 (Th-1). Las células T reguladoras (Treg) tienen un efecto inhibitor, mientras que T-heper 17 Th 17) tienen efectos proinflamatorios. Th 9 células secretan IL-9 importante para la diferenciación de los mastocitos. MHCII, complejo mayor de histocompatibilidad clase II; IL, interleucina; IFN - c interferón c; Factor de crecimiento transformante TGF-b; IgE, inmunoglobulina E; Th0, célula T no deseada; TGF, factor de crecimiento transformante; Be, células B transcriptoras productoras de IgE.

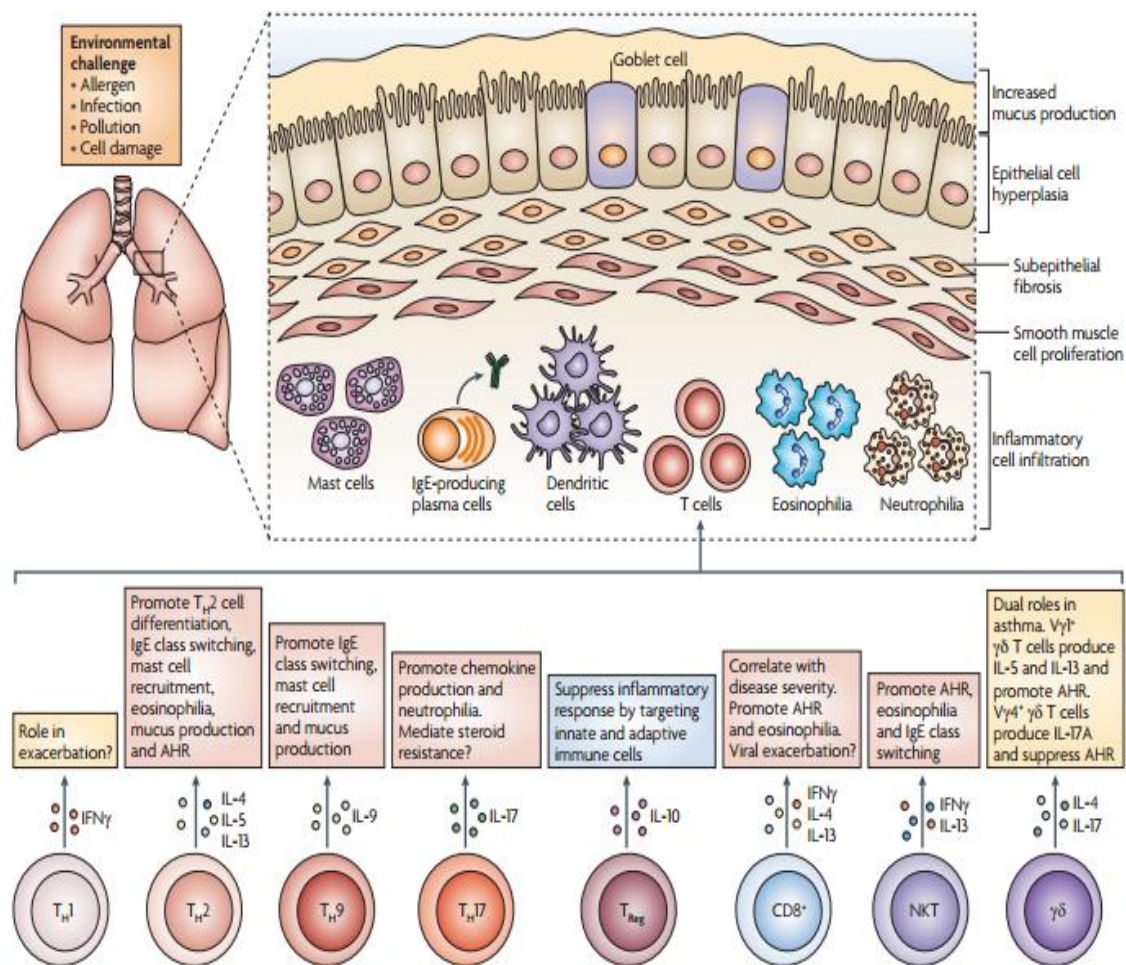


Figura 5. Células T implicadas en la inducción del fenotipo alérgico. El asma es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por la hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR), el reclutamiento de leucocitos inflamatorios en el pulmón y la remodelación del tejido pulmonar, incluidos la producción de moco y los cambios en el músculo liso de las vías respiratorias. Se cree que una serie de subconjuntos de células T diferentes influyen en la naturaleza y magnitud de la respuesta inmune alérgica por las citoquinas que segregan. Las células T helper 2 (Th2) promueven el reclutamiento de eosinófilos, junto con las células T natural killer (NKT) y las células T CD8⁺. Por el contrario, las células Th1 y las células Th17 se asocian con un asma severo, resistente a los esteroides que a menudo está marcado por infiltrados neutrófilos. Las células T reguladoras (Treg) y los subtipos de las células T γδ pueden regular negativamente las respuestas inmunes pulmonares y son importantes para el mantenimiento de la homeostasis inmune en los pulmones. La naturaleza y magnitud de la inflamación alérgica en el pulmón está influenciada por estímulos ambientales externos, como la exposición a alérgenos y la contaminación, así como la infección con patógenos. INFγ interferon-γ; IL interleucina

En el epitelio bronquial encontramos también aumentados los mastocitos, que además infiltran la pared del músculo liso bronquial. Al activarse, ya sea por alérgenos, ejercicio o estímulos nerviosos, liberan histamina, leucotrienos y prostaglandinas D2 que dan lugar a broncoconstricción y favorecen la inflamación.³⁷

El aumento de eosinófilos se relaciona con la gravedad. Estas células se encuentran activadas. Dañan las células epiteliales mediante la liberación de enzimas inflamatorias y además producen mediadores que aumentan la respuesta inflamatoria.

La distribución de las células inflamatorias (eosinófilos, leucocitos CD45⁺) en el asma difiere entre las VAP y las grandes vías aéreas. En la pequeña vía aérea se sitúan en la zona entre el músculo liso y los accesos alveolares que corresponde a la pared externa de la vía; sin embargo, en las grandes vías aéreas se encuentran entre la membrana basal y el músculo liso, que corresponde a la pared interna de la vía aérea.(Fig. 6 y 7)³⁸

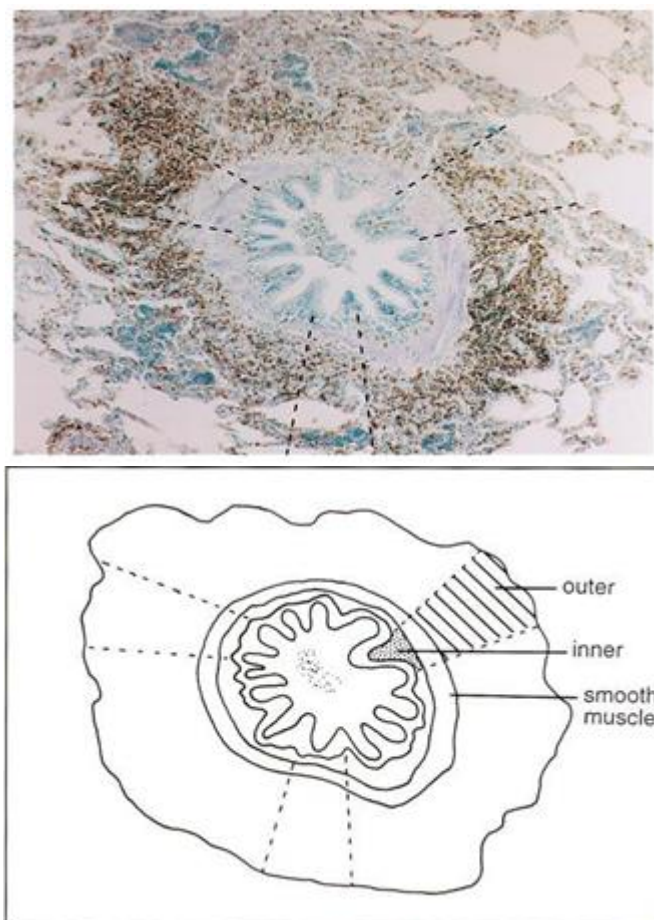


Figura 6. Dibujo esquemático de las regiones "interna" y "externa" de la pared de las vías respiratorias. La región interna de la vía aérea se define como el área entre la membrana basal y el músculo liso y la región externa de la vía aérea se define como el área entre el músculo liso y los accesos alveolares.

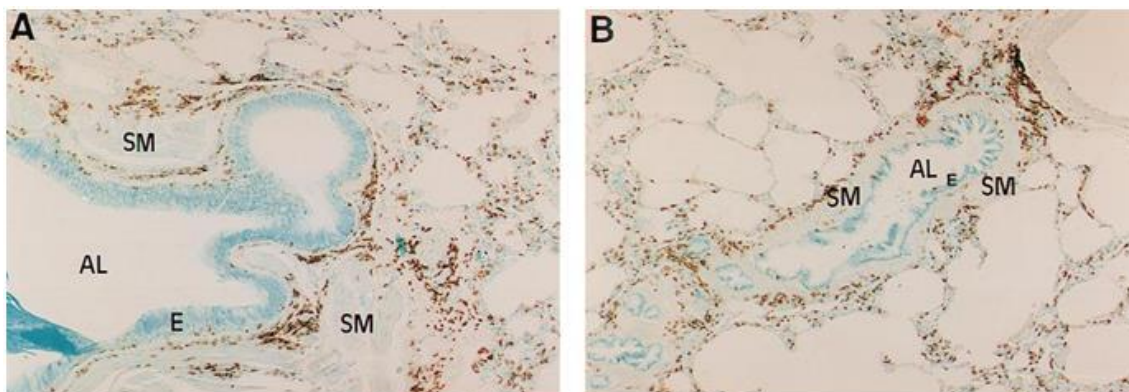


Figura 7. Inmunotinción de CD45. (A) vía aérea proximal en asmáticos. (B) Pequeña vía aérea en asmáticos, demostrando patrón externo de distribución de células inflamatorias. AL luz de la vía aérea; E epitelio; SM músculo liso

En la siguiente tabla extraída de la Guía GEMA 4.0 se exponen las células inflamatorias que intervienen en el asma

Tabla 3. Células implicadas en el asma⁴

<p>Linfocitos T (LT): están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación LTh1/Th2, con predominio de los Th2, que liberan citoquinas específicas, incluidas IL 4, 5, 9, y 13, que orquestan la inflamación eosinofílica y la producción de IgE por los linfocitos B. Los LT reguladores están disminuidos y los LT NK elevados⁴</p>
<p>Mastocitos: están aumentados en el epitelio bronquial e infiltran el músculo liso de la pared. Su activación libera mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio, como histamina, leucotrienos y prostaglandina D2. Se activan por alérgenos, estímulos osmóticos (como en la broncoconstricción inducida por ejercicio) y conexiones neuronales.</p>
<p>Eosinófilos: están elevados en la vía aérea y su número se relaciona con la gravedad. Están activados y su apoptosis inhibida. Liberan enzimas inflamatorias que dañan las células epiteliales y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria⁴</p>
<p>Neutrófilos: están elevados en la vía aérea en algunos pacientes con asma grave, durante exacerbaciones y en asmáticos fumadores. Su papel fisiopatológico no está bien establecido y su aumento puede ser debido al tratamiento glucocorticoideo⁴</p>
<p>Células dendríticas: son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de Linfocitos Th2⁴</p>
<p>Macrófagos: pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE y liberar mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria, especialmente en el asma grave⁴</p>

5.2 Remodelación: La remodelación de la vía aérea es una característica fisiopatológica presente en los asmáticos. Consiste en cambios estructurales en la pared de las vías respiratorias, debido a modificaciones en la composición y organización de su componentes celulares y moleculares:³⁹ fibrosis subepitelial, engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial, proliferación vascular y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco.(Fig.8)

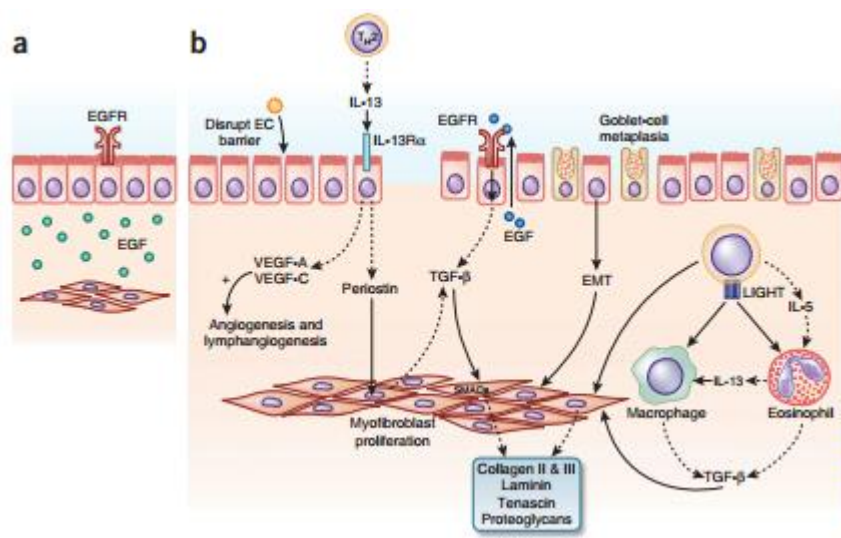


Figura 8 Remodelación de la vía aérea en la unidad trófica mesenquimo-epitelial (UTME). (a) en sanos. (b) cuando las células epiteliales de las vías respiratorias son activada por alérgenos proteolíticos.

Entre los componentes moleculares que tiene un papel más relevante en la inflamación de la enfermedad asmática se encuentran: quimiocinas, cisteinileucotrienos, citoquinas, histamina, óxido nítrico, prostaglandina D2.

En la siguiente tabla se expone el mecanismo de acción de estas moléculas:⁴

Tabla 4. Moléculas implicadas en inflamación asma y mecanismo de acción

Quimiocinas. Fundamentalmente expresadas por las células epiteliales, son importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea.
Cisteinileucotrienos. Potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos.
Citoquinas. Dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y determinan su gravedad. Las más relevantes: <ul style="list-style-type: none">• IL-1β y TNFα: amplifican la respuesta inflamatoria.• GM-CSF: prolongan la supervivencia de los eosinófilos en la vía aérea.• Citoquinas derivadas de células Th2, que incluyen:<ul style="list-style-type: none">- IL-4: Importante para la diferenciación de células Th2 y la síntesis de IgE.- IL-5: necesaria para la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos- IL-13: importante para la síntesis de la IgE.
Histamina. Liberada por los mastocitos, contribuye a la broncoconstricción y la respuesta inflamatoria.
Óxido Nítrico: Potente vasodilatador producido predominantemente en las células epiteliales por la enzima óxido nítrico sintetasa inducible.
Prostaglandina D2: Broncoconstrictor derivado fundamentalmente de los mastocitos, está implicada en el reclutamiento de células Th2 en las vías respiratorias.

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, TNF: Factor de necrosis tumoral

Estas modificaciones estructurales son la principal causa de la disminución de la función pulmonar y los síntomas asociados a la misma. La remodelación de las vías respiratorias es parcialmente reversible en el asma leve pero en su mayoría irreversible en el asma grave crónica. Aunque no disponemos de estudios a largo plazo acerca de la historia natural del desarrollo de esta remodelación, se cree que se inicia a una edad temprana y que avanza con la progresión del asma.(Fig.9)⁴⁰

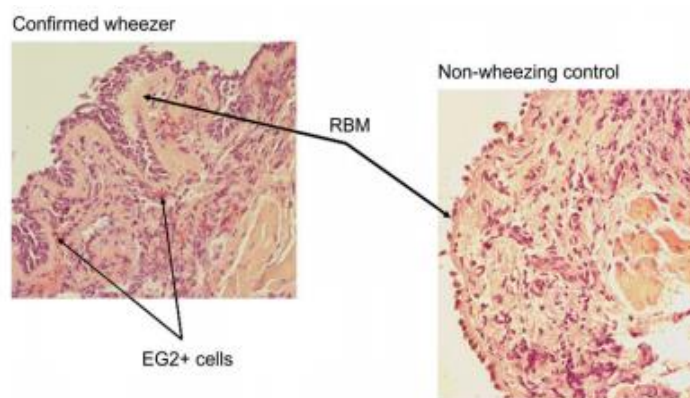


Figura 9. Aumento del grosor de la membrana basal reticular (RBM) y células EG2⁺ en una biopsia endobronquial de un sibilante confirmado comparado con un sujeto no sibilante

La remodelación, en un principio, se inicia como un proceso de reparación en respuesta a las lesiones de la pared de las vías respiratorias causadas por la inflamación; sin embargo, la disregulación de este proceso conduce a la remodelación de las vías respiratorias.⁴¹

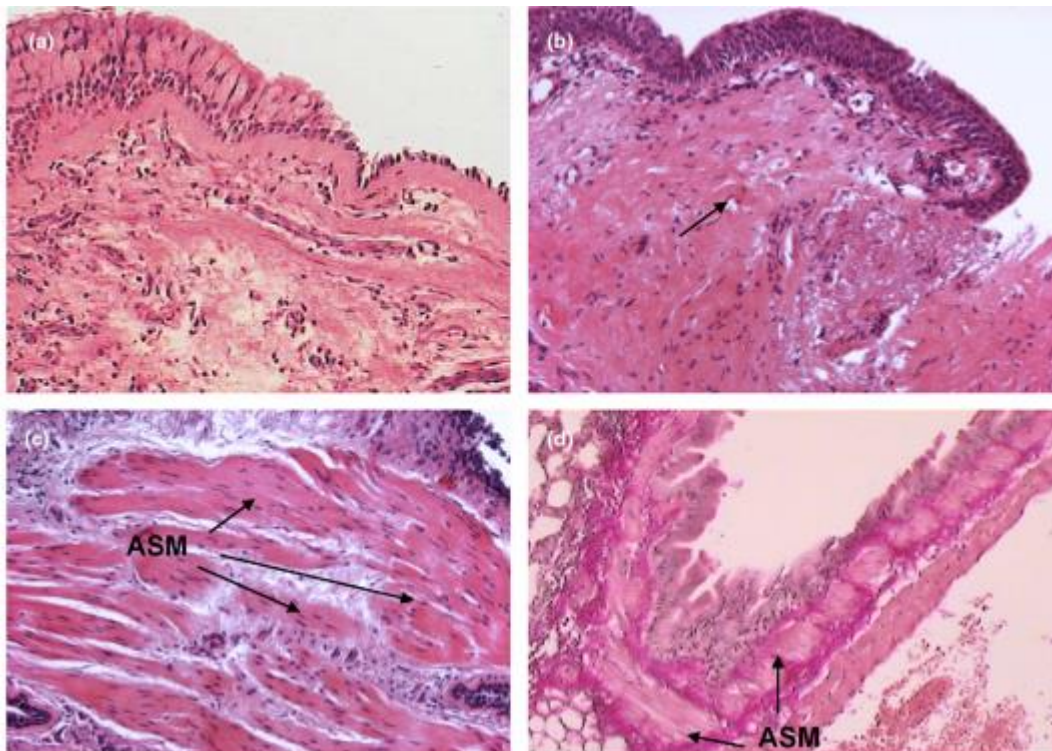


Figura 10. Remodelación del tejido bronquial en asma grave. Biopsias endobronquiales teñidas con hematoxilina- eosina de sujetos con asma grave. (A) Infiltración de células inflamatorias en tejido bronquial con fibrosis subepitelial leve en asma leve. (B) Fibrosis subepitelial extensa en la biopsia bronquial de asmáticos graves. (C) Aumento extenso de la masa muscular en la biopsia de asmáticos graves. (D) Vías aéreas pequeñas que muestran un proceso de remodelación severo. ASM: músculo liso de las vías respiratorias

No siempre existe una correlación positiva entre el grado de inflamación y el grado de remodelación de las vías respiratorias en los pacientes asmáticos. La detección de la remodelación en edades tempranas de población pediátrica, plantea que exista una posibilidad que favorezca su desarrollo, si bien se necesitan estudios que aclaren este proceso.⁴⁰ Episodios de broncoconstricción

repetidos en asmáticos, independientemente del estímulo que los provoca, promueve la remodelación de las vías respiratorias.⁴²

La remodelación de las vías aéreas se ha relacionado con una disminución de la función pulmonar y la pérdida de reversibilidad broncodilatadora.⁴³

El objetivo principal del manejo del asma es reducir los síntomas y controlar la inflamación de las vías respiratorias. Un objetivo adicional debería ser estabilizar el calibre de las vías respiratorias y prevenir la broncoconstricción.⁴²

5.3 Obstrucción: La obstrucción bronquial se produce como consecuencia de los cambios fisiopatológicos en el asma y es la principal causa de la sintomatología. Tanto la obstrucción como la sintomatología que se desencadena por su causa, puede revertirse bien de forma espontánea o por la medicación administrada y los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante un tiempo. Entre los factores que favorecen la obstrucción están: contracción del músculo liso bronquial, edema vía aérea, moco, cambios estructurales de la vía aérea.(Tabla 5)⁴

Tabla 5. Mecanismos de obstrucción de la vía aérea en el asma⁴

Contracción del músculo liso bronquial: ocurre como respuesta a múltiples mediadores y neurotransmisores con efecto broncoconstrictor y es el mecanismo principal en el estrechamiento de las vías respiratorias. Es en gran parte reversible con medicamentos broncodilatadores.
Edema de la vía aérea: debido al exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios. Es particularmente importante durante las exacerbaciones agudas.
Hipersecreción de moco: por aumento en el número de las células caliciformes en el epitelio y aumento en el tamaño de las glándulas submucosas. Puede producir oclusión de la luz de las vías respiratorias.
Cambios estructurales de la vía aérea: fibrosis subepitelial, por depósito de fibras de colágeno y proteoglicanos bajo la membrana basal; hipertrofia e hiperplasia del músculo liso y aumento de circulación en los vasos sanguíneos de la pared bronquial, con aumento de la permeabilidad.

5.4 Hiperreactividad: La hiperrespuesta bronquial (HRB) es un rasgo fisiopatológico característico en el asma. Consiste en un aumento de la sensibilidad de las vías respiratorias, en relación a la exposición a estímulos agonistas constrictores, que provocan en estos pacientes un estrechamiento de las vías respiratorias ocasionando una obstrucción al flujo aéreo que condiciona la aparición de sintomatología.⁴⁴ La obstrucción al flujo aéreo es variable. La causa de la HRB no está clara. No se ha establecido si la hiperrespuesta bronquial es debida a alteración del músculo liso bronquial o lo que está alterado es el entorno siendo otros factores no musculares como los cambios en la matriz extracelular o la geometría de las vías respiratorias las que pueden conducir a la HRB.⁴⁵

Se realizó un estudio optimizando la dosis de corticoides inhalados para reducir la HRB. La aplicación en estos pacientes de doble dosis estándar se asoció con una disminución significativa de las exacerbaciones asmáticas así como una mejoría significativa del FEV₁. Por otro lado, se comprobó que esta mayor dosis de corticoides inhalados causó una reducción significativa en la capa de proteínas de la matriz extracelular por debajo de la membrana basal.⁴⁶ No obstante, el tratamiento antiinflamatorio si bien mejora el control del asma y reduce la HRB, no la elimina totalmente.⁴⁵

Entre los estímulos que desencadenan la HRB se encuentran los siguientes: mediadores químicos cisteinil leucotrienos C4 y D4, prostaglandina D2 y F2, hiperventilación de aire frío y seco, ejercicio, aerosoles hipotónicos e

hipertónicos. Estos estímulos dan lugar a que se produzcan determinados mecanismos que son los que provocan la aparición de HRB:

- contracción excesiva del músculo liso de la vía respiratoria: esto puede ser debido al aumento del volumen y/o contractilidad de las células del músculo liso bronquial.
- desacoplamiento de la contracción de la vía respiratoria: causado por los cambios inflamatorios en la pared de las vías respiratorias
- engrosamiento de la pared de la vía respiratoria: condicionado por el edema y los cambios estructurales y que provocan un mayor estrechamiento de la pared bronquial.⁴⁷
- nervios sensoriales sensibilizados: los pulmones están altamente innervados. Hay evidencia de que existe interacción entre mecanismos neurales e inmunológicos que pueden contribuir a modular el tono e incluso la inflamación de la vía aérea. En las vías aéreas, la inflamación neurogénica se produce en respuesta a la liberación de taquininas que actúan en receptores específicos del sistema no-adrenérgico no-colinérgico (NANC). Debido a esta inflamación neurogénica pueden aumentar su sensibilidad y ante estímulos sensoriales reaccionan produciendo una broncoconstricción desproporcionada.⁴⁸

El nivel o la intensidad de la hiperreactividad de las vías aéreas se correlaciona con la gravedad del asma así como con el grado de constricción de las vías respiratorias. La HRB puede estar presente ya en etapas muy tempranas de la vida, y se consideran factores de riesgo para su desarrollo los antecedentes familiares de asma y el tabaquismo.

Se han realizado estudios que evidencian la vinculación genética de la HRB. Así, se han identificado marcadores genéticos en el cromosoma 5q, cerca de un locus que regula los niveles séricos de IgE, que se han correlacionado con la respuesta hiperreactiva de la vía aérea a la histamina. Otro estudio ha identificado la relación entre un marcador altamente polimórfico de la subunidad del receptor de IgE con alta afinidad en el cromosoma 11q y la HRB a metacolina, incluso en pacientes con asma no atópica.

Estos estudios ponen de manifiesto que existe una alta probabilidad de que la HRB tenga una base genética.(Fig. 11)⁴⁴

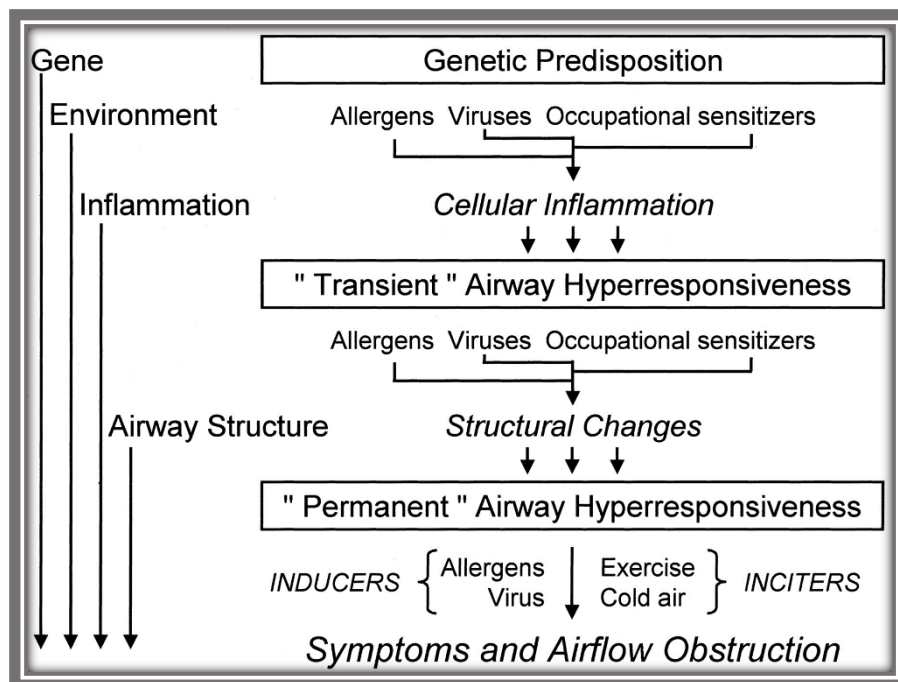


Figura11. Hipótesis de la interacción de la predisposición genética y el medio ambiente en la inflamación de las vías respiratorias y la hiperreactividad de las vías respiratorias en los pacientes con asma

5.5 Variabilidad: La fluctuación o variación de la sintomatología y de la función pulmonar en el tiempo. Es otra característica patológica común en el asma.⁴

6. Diagnóstico

6.1 Aspectos clínicos:

Ante la presencia de síntomas y signos clínicos como sibilancias, dificultad respiratoria, tos en accesos de predominio nocturno o al levantarse y cansancio inespecífico estableceremos un diagnóstico de sospecha de asma.

Estos síntomas pueden empeorar durante la noche, con el ejercicio, infecciones o exposición a neuroalérgenos.⁵

Es importante realizar una buena y detallada historia clínica incluyendo en la anamnesis una batería de preguntas que reflejen el inicio de los síntomas, la presencia de patología alérgica (rinitis, dermatitis), historia familiar de asma o atopia.^{11,49}

Preguntas clave para la sospecha diagnóstica de asma

¿Ha tenido alguna vez “pitos” en el pecho?

¿Ha tenido tos sobre todo por las noches?

¿Ha tenido tos, pitos, dificultad al respirar en algunas épocas del año o en contacto con animales, plantas, tabaco o en su trabajo?

¿Ha tenido tos, pitos, dificultad al respirar después de hacer ejercicio físico moderado o intenso?

¿Ha padecido resfriados que le duran más de 10 días o le “bajan al pecho”?

¿Ha utilizado medicamentos inhalados que le alivian estos síntomas?

¿Tiene algún tipo de alergia? ¿Tiene algún familiar con asma o alergia?

Es importante tener en cuenta que una exploración física normal no descarta el diagnóstico de asma si bien es muy característico que en la auscultación encontremos sibilancias.

6.2 Fenotipos de asma en el niño

Un fenotipo se define como las "propiedades observables de un organismo que se producen por las interacciones del genotipo y el medio ambiente" ⁵⁰

Existen varios fenotipos e identificarlos es importante para el estudio de las posibles vías de desarrollo de asma que nos facilitará el establecer un pronóstico evolutivo y protocolos terapéuticos.

Muchos procesos que se inician en la edad preescolar manifiestan síntomas similares a los de asma. No debemos olvidar que los síntomas de asma pueden obedecer a otras causas por lo que es importante establecer un diagnóstico diferencial adecuado. Conseguir una terapia adecuada en el control de asma requiere una actuación multidisciplinar. ^{1,51}

Uno de los estudios más relevantes de investigación en el abordaje del paciente sibilante es el estudio de la cohorte de Tucson (Tucson Children Respiratory Study-TCRS).⁵² En este estudio longitudinal se clasificó a los pacientes con sibilancias en 3 fenotipos: ^{4,53}

❖ Sibilancias precoces transitorias:

- Inicio generalmente antes del primer año de vida y desaparecen antes de los tres años de edad.
- Originadas principalmente por infecciones virales o malformaciones congénitas pulmonares o cardíacas.
- Generalmente no antecedentes paternos de asma.
- No atopia, con Ig E total y específicas normales y pruebas cutáneas negativas.

- Función pulmonar disminuida al nacimiento, con valores bajos o normalizados a los 16 años de edad.
- Factores de riesgo: prematuridad, tabaquismo materno durante la gestación o postnatal, varón, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.
- Representan próximo al 29% de los pacientes del estudio Tucson y entre el 40-60% de los lactantes sibilantes

❖ Sibilancias persistentes no atópicas:

- Generalmente debutan antes del primer año y persisten a los 6 años.
- Afecta por igual a ambos sexos.
- Asociado a infecciones víricas, en edad temprana se asocian en un 70% a infección por VRS.
- No antecedentes paternos de atopia, niveles de IgE normales y pruebas cutáneas negativas.
- Función pulmonar normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años de edad (respuesta positiva a la prueba de provocación de metacolina, con buena respuesta a broncodilatador).
- HRB que disminuye con la edad.
- Suelen desaparecer en la adolescencia, como promedio a los 13 años de edad.
- Representan el 20% de las sibilancias recurrentes del lactante.
- Sintomatología menos grave y persistente que en los pacientes atópicos.

❖ Sibilancias de inicio tardía atópicas

- Debutan después del primer año, generalmente después de los tres años de edad o persisten después de los tres años de edad.
- Predominio en varones.
- Antecedentes familiares y personales de atopia, IgE elevada y/o pruebas cutáneas positivas.
- Hiperrespuesta bronquial.
- Suelen persistir en la adolescencia.
- Representan el 20% de los lactantes sibilantes.

Índice Predictivo de Asma:

Con el fin de establecer un pronóstico de desarrollo de asma, en los niños que presentan en etapas tempranas de la vida episodios de sibilancias, el grupo de Tucson (Tucson Children's Respiratory Study) ayudó a elaborar una herramienta clínica para pronosticar y tratar a estos pacientes con sibilancias persistentes. El índice predictivo de asma,⁵⁴ realizado por Castro-Rodríguez y col, estableció unos criterios pronóstico-evolutivos de desarrollo de asma. Posteriormente esos criterios han sido actualizados por Guilbert et al.⁵⁵ en base a otra cohorte (denominada PEAK), que incluye la sensibilización a alérgenos.

Condiciones previas:

- el niño debe tener una historia de 4 o más episodios de sibilancias, con al menos un diagnóstico médico confirmado.
- que cumplan un criterio mayor o 2 criterios menores.

Criterios mayores.

- diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.
- diagnóstico médico de eccema atópico (a los 2-3 años de edad).
- sensibilización alérgica a 1 o más aeroalergen

Criterios menores:

- Presencia de rinitis alérgica con diagnóstico médico (a los 2-3 años de edad).
- Sibilancias no relacionadas con resfriados.
- Eosinofilia en sangre periférica igual o superior al 4%
- Sensibilización alérgica a proteínas de leche, huevos o frutos secos.

Valores Predictivos para el diagnóstico de asma entre los 6-13 años de edad:⁴

- Valor predictivo positivo del 77%
- Valor predictivo negativo del 68%.

Esta evaluación incluye aspectos clínicos y funcionales y nos permite conocer el nivel de control de la enfermedad, decidir el mejor tratamiento de acuerdo al fenotipo de asma. Un aspecto interesante añadido es investigar si existe dependencia del paciente al uso de medicamentos controladores, pues hay pacientes que refieren sentirse mal cuando la función pulmonar es normal y no tienen inflamación en la vía aérea y buscar diagnósticos diferenciales y comorbilidades en pacientes asmáticos no controlados.⁵⁶

6.3 Exploración funcional respiratoria (EFR).

Los grupos de trabajo de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) han permitido desarrollar un conjunto de pruebas para el estudio de la función pulmonar.^{57,58}

Aunque las pruebas de función pulmonar (PFP) por sí mismas no pueden proporcionar el diagnóstico de una determinada enfermedad, son imprescindibles en el manejo de los pacientes asmáticos, no sólo como ayuda al diagnóstico sino también para evaluar la intensidad de la alteración y la evolución y respuesta al tratamiento.⁵⁹

Para la realización de las pruebas de exploración funcional respiratoria (EFR) en pediatría hay que tener en cuenta una serie de consideraciones:

1. Deben ejecutarse en ambiente tranquilo, sin interferencias ni distracciones, con explicación y simulación previa de la maniobras a realizar, con el fin de estimular positivamente al niño por parte de personal entrenado y acostumbrado a trabajar con pacientes pediátricos.
2. Los métodos usados en la EFR han de ser inocuos, poco molestos, exentos de efectos secundarios y de carácter no invasivo. De esta forma se puede alcanzar el rendimiento máximo en la realización de las pruebas logrando la menor variabilidad en los resultados, hechos fundamentales para conseguir una correcta interpretación del test.^{60,61}
3. En los niños en edad preescolar (2 a 6 años) la evaluación de la función pulmonar representa un hito importante ya que independientemente de razones clínicas, a estas edades es cuando se produce el mayor desarrollo del sistema respiratorio, con los cambios que ello ocasiona en

la mecánica funcional pulmonar.⁶² Es necesario que la evaluación de la función pulmonar en este grupo de edad sea lo más objetiva posible con el fin de mejorar el manejo clínico y terapéutico; si bien en estas edades su realización es más complicada ya que los niños tienden a modificar voluntariamente las maniobras respiratorias, y se distraen fácilmente. Por ello, el software suele tener animaciones que unido a la pericia del operador facilitan que el niño colabore.⁶³ A pesar de que en los niños es difícil la colaboración en la realización de pruebas dependientes de esfuerzo así como la interpretación de éstas en el seguimiento del paciente por parámetros secundarios al crecimiento y desarrollo, se hace necesario una estandarización en la realización de las pruebas de función respiratoria.⁶⁴

Entre los métodos de EFR que disponemos actualmente está adquiriendo cada vez más relevancia una técnica de oscilación forzada: Oscilometría de impulsos (IOS). Aunque la espirometría sigue siendo una prueba importante en la valoración de la función pulmonar en el paciente pediátrico asmático, la oscilometría parece ofrecernos una mejor evaluación de la pequeña vía aérea.

6.3.1 ESPIROMETRÍA

La espirometría valora la función respiratoria midiendo los volúmenes y flujos pulmonares. Esta técnica puede ser simple o forzada. Proporciona valores absolutos de volúmenes pulmonares así como en función del tiempo, estableciendo gráficas con curvas de volumen/tiempo y flujo/volumen. La espirometría forzada es el test funcional usado con más frecuencia en el estudio de pacientes con patología respiratoria.^{60,65}

La espirometría es considerada la prueba más accesible y reproducible para evaluar la mecánica de la respiración. Las principales mediciones de la espirometría son la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), el cociente FEV1/ FVC y flujo máximo mesoespiratorio (MMEF25-75%). La FVC es el volumen máximo espirado en el menor tiempo posible después de una inspiración máxima, medido en litros (L), con máximo esfuerzo. El FEV1 es el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la maniobra de FVC. El cociente FEV 1/FVC es la proporción de la FVC exhalada en el primer segundo de la maniobra de FVC. El MMEF es el flujo espiratorio máximo forzado entre el 25-75% de la FVC.^{65,66}

En la espirometría la determinación del volumen espiratorio en el primer segundo (FEV1), y el cociente entre este volumen y la capacidad vital forzada son parámetros que nos determinan la obstrucción al flujo aéreo. Este parámetro es utilizado para estudios demográficos y epidemiológicos de asma. Para realizar la espirometría forzada se requiere la colaboración activa del paciente, hecho por el cual resulta complicada su ejecución en menores de 4-6 años. Una vez realizada las maniobras obtendremos unos valores de referencia que se relacionarán con la talla, peso, edad y grupo étnico.

El equipo humano, el personal profesional entrenado, del laboratorio de función pulmonar realizará las pruebas espirométricas.

Criterios de una Espirometría Correcta:

La maniobra ha de cumplir los criterios de aceptabilidad y repetibilidad consensuados por ATS/ERS.^{67,68}

Criterios de Aceptabilidad:

- Inicio correcto: el comienzo de la maniobra ha de ser brusco, animando al paciente a soplar con todas su fuerzas.
- Meseta estable: tiempo intermedio de al menos 1 segundo sin cambios en la curva volumen-tiempo.
- Trazado de las curvas: sin artefactos, con evolución progresiva , con bajada lenta en el caso de la curva flujo-volumen, ascenso continuado en la curva volumen-tiempo,
- Terminación lenta y asintótica: finalización progresiva hasta agotar el aire, no brusca.
- Duración adecuada: al menos 3 segundos en los niños menores de 5-6 años

Criterios de Reproducibilidad

- Al menos 2 curvas que muestren entre ellas una diferencia de FEV₁ y FVC menor de 100 ml y del 5%.

La técnica para la realización de la espirometría forzada consiste en hacer una inspiración máxima (CPT/TLC capacidad pulmonar total) y acto seguido exhalar de forma forzada y rápida todo el aire hasta llegar al volumen residual. El tiempo de espiración es de aproximadamente 3-5 segundos, e incluso menor en los más pequeños. En nuestra unidad se realizan las espirometrías a los pacientes a partir de los 4 años de edad.⁶⁵

Los resultados de la espirometría, y más concretamente el FEV₁, sirven como medidas de resultado para los ensayos clínicos en niños mayores y adultos. Los niños en edad preescolar a menudo no exhalan durante más de 1 segundo, por lo que, el FEV₁ no es un índice preciso de la obstrucción bronquial en este grupo de edad. Estudios recientes han explorado la utilidad de FEV_{0.5} o FEV_{0.75} como medidas de resultado en este grupo de edad, aunque no se han adoptado en la práctica clínica de momento.

La evaluación de la vía aérea periférica o de pequeño calibre, mediante este método no es confiable.^{56,63,69}

En nuestra Unidad de Neumología Infantil se realizan la espirometrías a los niños a partir de los 4 años de edad. Un porcentaje no desdeñable de estos niños realizan correctamente la espirometría siguiendo los criterios estrictos aplicados a la población adulta, conforme a lo propuesto por la ATS en 2005, que recomendó que debían ser utilizados los mismos criterios que en adultos a excepción del tiempo espiratorio. A pesar de ello, los criterios de calidad para considerar una espirometría como aceptable y repetible no son uniformes. La ATS, en un documento exclusivo para PFR en niños, propuso criterios que, en general, podrían ser considerados como poco estrictos en comparación con lo señalado previamente por la misma sociedad en 2005, cuando recomendó que debían ser utilizados los mismos que en adultos a excepción del tiempo espiratorio. La mayoría de las PFR pueden ser realizadas en escolares y adolescentes utilizando la estandarización empleada en adultos. Sin embargo, en pacientes más pequeños las pruebas no se realizan de manera estándar, no existen valores de referencia y hay pobre disponibilidad de equipos y de personal especializado para la realización e interpretación de la prueba. Además, existe

poco conocimiento por parte del clínico acerca de la utilidad de algunas pruebas.⁶⁶

La interpretación de la espirometría se puede realizar comparando los resultados de la misma con los valores teóricos de referencia atendiendo a distintas variables como: edad, género, peso, raza, y en especial, la talla, sin olvidar observar la morfología de la curva. Es una prueba útil para valorar la evolución de la función respiratoria en el tiempo.(Fig.12, 13 y 14).^{65,68}

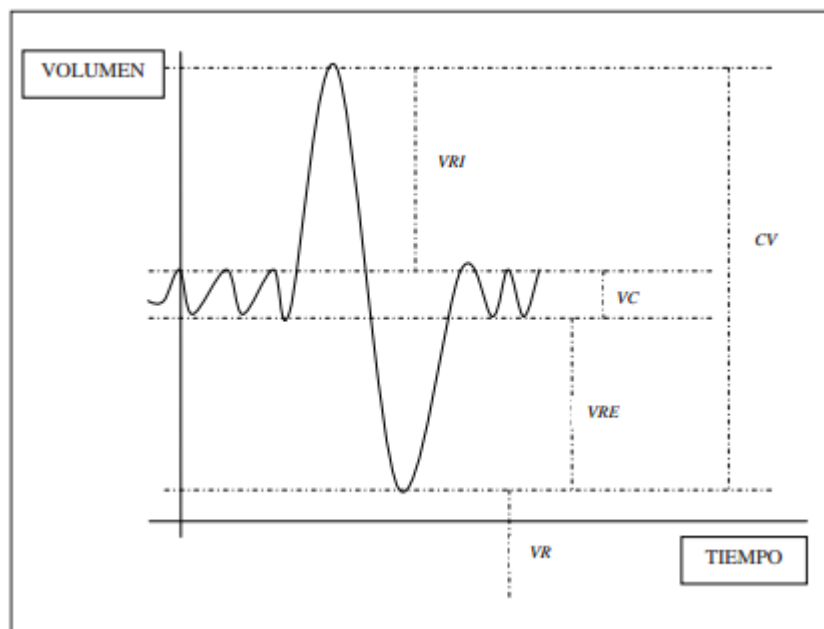


Fig. 12. Espirometría simple

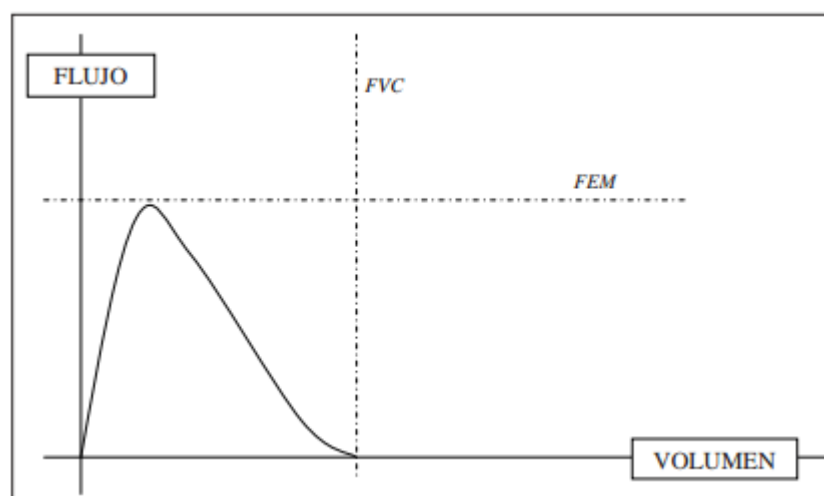


Fig. 13 Espirometría forzada

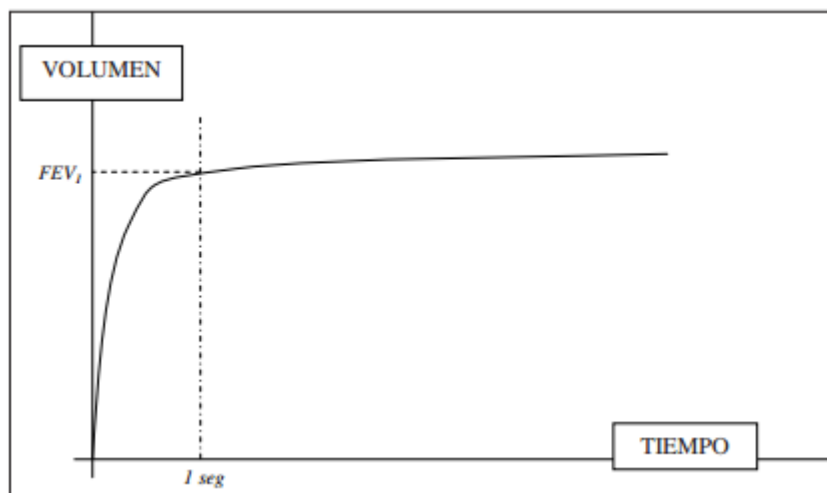


Fig. 14. Espirometría forzada

El resultado obtenido se expresa como porcentaje del teórico, siendo normales los valores iguales o mayores del 80% para el FEV_1 y la FVC y del 65% para el $FEF_{25-75\%}$.

El $FEF_{25-75\%}$ tiene correlación con la capacidad de respuesta broncodilatadora siendo un parámetro sensible y específico para esta respuesta. Por ello, la utilidad del $FEF_{25-75\%}$ en niños asmáticos con FEV_1 normal debe ser reevaluada. El $FEF_{25-75\%}$ puede complementar el FEV_1 en la evaluación clínica de asma leve en estos niños

El $FEF_{25-75\%}$ puede ser útil para predecir la presencia de obstrucción de flujo de aire reversible clínicamente relevante en niños asmáticos.⁷⁰

Prueba broncodilatadora:

La prueba broncodilatadora es necesaria en toda espirometría diagnóstica. También es recomendable su realización para valoración de evolución en el paciente asmático. Un valor positivo significa la presencia de una obstrucción

total o parcialmente reversible, y tiene valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico.⁶⁸

Esta prueba consiste en que una vez realizada una espirometría basal forzada administramos al paciente una dosis entre 200-400 μg de agonista β_2 -adrenérgico de acción corta (salbutamol) mediante aerosol dosificador presurizado (MDI) y cámara espaciadora. También se puede administrar terbutalina en dosis de 500 μg . Transcurrido un tiempo de la administración del broncodilatador, que oscila entre 10-20 minutos, se le realiza de nuevo la prueba espirométrica.⁶⁵

En los niños, el porcentaje de cambio tras administrar el broncodilatador aún es bastante indeterminado. A raíz de últimos estudios realizados se consideran significativos: $\text{FVC} \geq 10\%$ del valor inicial; $\text{FEV}_1 \geq 12\%$; y $\text{FEF}_{25-75\%} \geq 25\%$ para considerar positiva la broncodilatación.⁶⁹

Patrones básicos de las alteraciones ventilatorias flujo/volumen (Fig.15)⁷¹

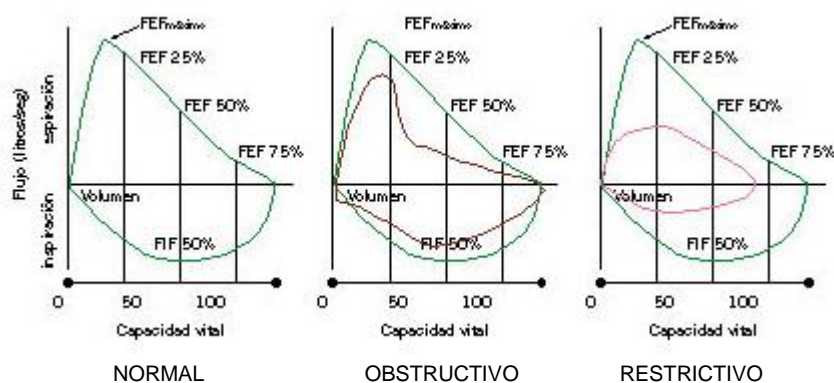


Figura 15: patrones espirométricos flujo/volumen

Antes de realizar la prueba broncodilatadora, debe llevarse a cabo la supresión de medicamentos que puedan interferir en la respuesta bronquial.(Fig.16).⁶⁵

Agente farmacológico	Tiempo (h)	Comentarios
β-adrenérgicos de corta acción inhalados	6-8	
β-adrenérgicos de corta acción orales	24	
β-adrenérgicos de acción prolongada	24-48	
Anticolinérgicos	12-24	
Teofilinas de acción corta	12	
Teofilinas de acción retardada	48	
Cromoglicato	8-12	
Nedocromil	48	
Antihistamínicos	48	Algunos autores aconsejan de 3 a 7 días
Corticoides inhalados		No es estrictamente necesario retirarlos Se retirarán a efectos de estudio
Corticoides orales		No es estrictamente necesario retirarlos Se retirarán a efectos de estudio
Antileucotrienos	24	

Figura 16: Fármacos y tiempo de supresión previo a la prueba

6.3.2 OSCILOMETRÍA DE IMPULSO

La Oscilometría de impulso (IOS) es una modalidad de la técnica de oscilación forzada (FOT). Es un método que nos permite la evaluación de la función pulmonar mediante la medición de la resistencia y la reactancia de las vías respiratorias.^{72,73} Evalúa la mecánica respiratoria mediante la aplicación de pequeñas ondas sonoras de presión externa (aprox.1 cmH₂O) que producen oscilaciones de flujo a una frecuencia determinada y que se superponen a la respiración espontánea del paciente. Los cambios en el patrón respiratorio registrados por las señales de presión son analizados por un manómetro y un neumotacógrafo. De esta forma se cuantifica el grado de obstrucción de las vías respiratorias, centrales y, en especial, periféricas.⁷⁴

La IOS es una maniobra esfuerzo independiente, no invasivo, de fácil ejecución y que requiere mínima colaboración por parte del paciente.^{60,75,76,77}

Las frecuencias de oscilación a las cuales se analizan los parámetros funcionales son a 5, 10, 15, 20 y 25 Herz. Las oscilaciones de presión que genera el aparato se propagan por la boca del paciente a través de la columna de aire por la vía aérea y se aplican a una frecuencia fija (onda cuadrada) de 5 Hz y a partir de ésta se generan otras señales de presión. Las de más baja frecuencia (5Hz) alcanzan las vías aéreas distales de menor calibre y las de alta frecuencia (20Hz) sólo penetran hasta las vías respiratorias proximales.(Fig.17)^{73,74,78,79}

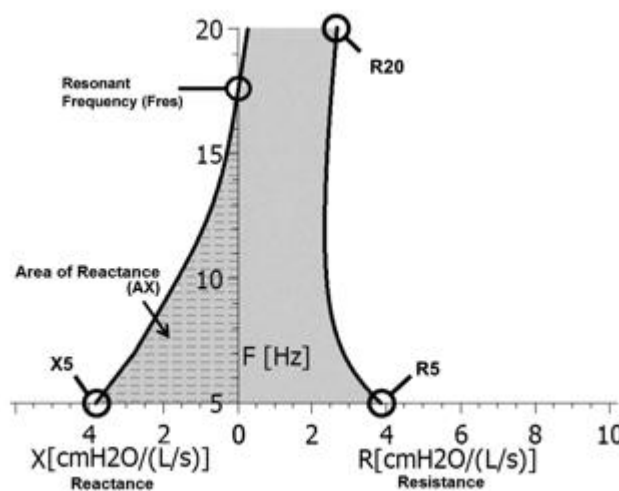


Figura 17. Ejemplo de oscilometría de impulso. F= Frecuencia; R5= resistencia a 5 Hz; R20= resistencia a 20 Hz; X5= Reactancia a 5 Hz.⁷⁸

La resistencia de la vía aérea, especialmente a bajas frecuencias, se correlaciona inversamente con la edad; lo que se traduce en que los niños de menor edad presentan resistencias mayores en sus vías respiratorias que los de mayor edad y los adultos.^{73,79} La oscilometría de impulsos nos proporciona la medición de la impedancia pulmonar (Z_{rs}) que se define como la fuerza total necesaria para propagar la onda de presión a través del sistema pulmonar, esto es, la fuerza necesaria para mover el gas dentro y fuera del sistema respiratorio. Esta fuerza comprende la resistencia (energía requerida para propagar la onda

de presión a través de las vías respiratorias) y la reactancia (cantidad de retroceso generado en contra de la onda de presión).^{73,74}

La **Resistencia** (R_{rs}) nos ofrece información del calibre tanto de la vía aérea central como de la periférica, y comprende las resistencias centrales o proximales y distales o periféricas así como las resistencias del tejido pulmonar y de la pared torácica. Al usar múltiples frecuencias de oscilación se puede diferenciar el comportamiento de las vías respiratorias grandes de las vías aéreas periféricas pequeñas. Las ondas a una frecuencia <15 Hz se desplazan más distalmente mientras que las >20 Hz alcanzan hasta las de tamaño intermedio. La resistencia a 5 Hz (R_5) representa la resistencia total de las vías respiratorias, la resistencia a 20 Hz (R_{20}) representa la resistencia de las vías aéreas grandes. La diferencia $R_5 - R_{20}$ mide la resistencia de las vías aéreas pequeñas. (Fig.18,19)^{80,81}

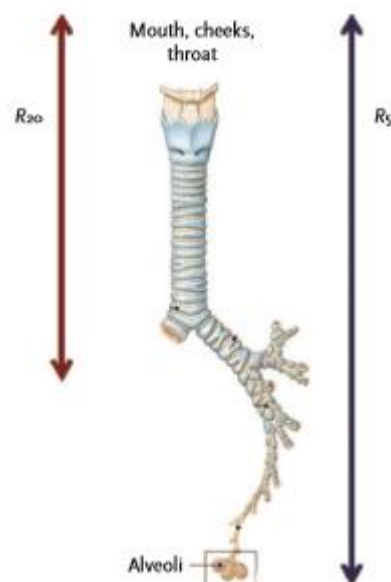


Figura 18: Distancia que recorren las ondas sonoras a diferentes frecuencias

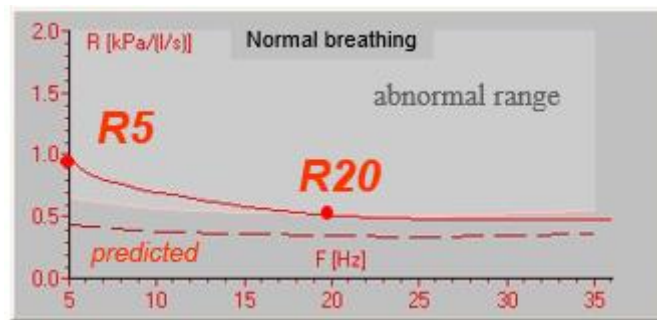


Figura 19: R5 resistencia total respiratoria.
R20 Resistencia vía aérea proximal

La **Reactancia** (X_{rs}) es el componente reactivo de la Impedancia (Z_{rs}). Incluye las fuerzas de masas inerciales del movimiento de la columna de aire en las vías aéreas de conducción, denominada Inertancia (I) y propiedades elásticas del pulmón periférico, denominada Capacitancia (C_a).

La **frecuencia de resonancia** (F_{res}), se define como el punto en el cual las magnitudes de la reactancia capacitiva e inercial son iguales y tiene un valor igual a cero a distintas frecuencias. Es el punto en el que la resistencia elástica o capacitancia que es de signo negativo y la resistencia inercial o inertancia que es de signo positivo se igualan en valor y por tanto estas fuerzas se cancelan. La frecuencia de resonancia (F_{res}) en niños es normalmente más altas que en los adultos. La F_{res} se encuentra siempre aumentada tanto en trastornos obstructivos como restrictivos y disminuye con la edad.^{74,75,80,81}

La F_{res} depende de las propiedades físicas como son tamaño del tórax y la composición del tejido.⁷³

El **área de reactancia** (AX), también llamada el " Triángulo de Goldman", se mide en $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1}$ o $\text{kPa} \cdot \text{L}^{-1}$. El AX normal es generalmente $< 0,33 \text{ kPa} \cdot \text{L}^{-1}$. Es un índice cuantitativo de la X respiratoria total en todas las frecuencias entre los 5 Hz y la F_{res} .⁸⁰

El área de reactancia (AX) refleja los grados de cambio en la obstrucción en la vía aérea periférica. Se correlaciona estrechamente con la frecuencia dependiente de la R, concretamente con R5-R20 y permite evaluar en forma más sensible la respuesta broncodilatadora, así como los cambios que ocurren en tratamientos a largo plazo. También nos proporciona información con respecto a la obstrucción de la vía aérea periférica. AX representa la reactancia total (área bajo la curva) en todas las frecuencias entre 5 Hz y Fres. Este valor único comprende todas las frecuencias medidas por el IOS donde las propiedades elásticas del pulmón (representado por la capacitancia) domina sobre inercia.(Fig.20)^{74,78,81}

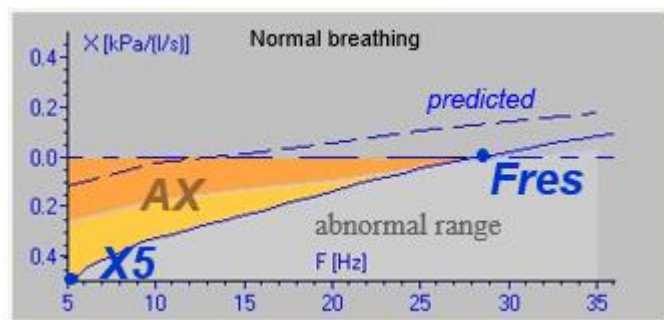


Figura 20. X5 Reactancia capacitativa distal. Fres Frecuencia de resonancia.
AX Área de reactancia 5Hz-Fres

La **Coherencia** (Co) refleja la reproducibilidad de las mediciones de impedancia; se basa en la correlación entre el flujo de aire que entra en los pulmones y la onda de presión generada de vuelta desde el sistema respiratorio. Se considera un índice de fiabilidad de la prueba de IOS. La función de coherencia es similar al coeficiente de correlación que proporciona un índice de causalidad entre la entrada (input) y salida (output) en un sistema lineal.

Este parámetro tiene un valor entre 0 y 1. La Coherencia (Co) se reduce si la técnica es inadecuada, si se produce una deglución durante la realización de la misma, cierre glótico, obstrucción del flujo de aire por interposición de la lengua en la boquilla o respiración irregular. Para asegurar pruebas precisas, la coherencia a 5 Hz debería ser $> 0,8$ cmH₂O, con coherencia a 20 Hz entre 0,9 y 1, si fueran menores se atribuye a presencia de ruidos no respiratorios.

No obstante, tanto niños pequeños como pacientes portadores de bronquiolitis obliterante pueden tener coherencias bajas o inferiores a 0.7 cmH₂O a 5Hz y no lo haría un registro incorrecto sino derivado de la condición clínica de obstrucción, ya que la turbulencia aérea por obstrucción bronquial produce aumento de ruidos respiratorios estando éstos representados por coherencias bajas. Los valores de corte de la coherencia no han sido validados en los niños más pequeños. No se puede ofrecer una recomendación general. Como es un valor dependiente de frecuencias bajas, se sugiere como criterio de reproducibilidad de la prueba el que se observen valores de 0.9 cmH₂O a partir de los 10 Hz, constatando siempre el operador, mediante el control visual, que la prueba se haya realizado correctamente, sin los artefactos ni interferencias que la invalidarían. (Fig. 21,22,23,24)^{74,75,78}

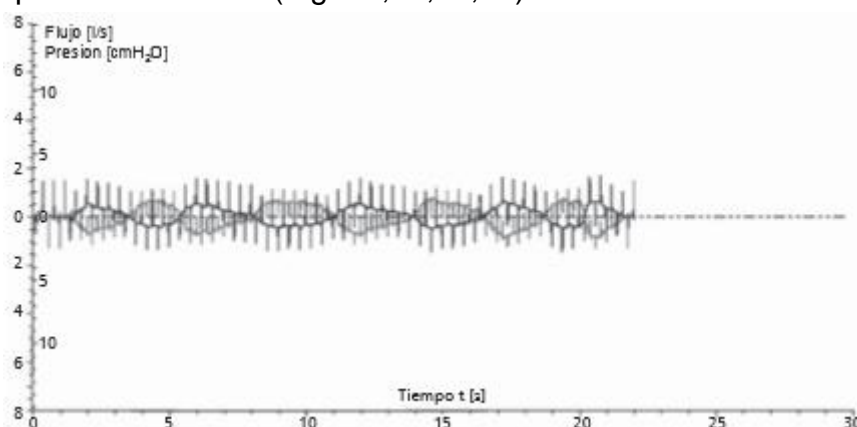


Figura 21. Respiración regular sin artefactos

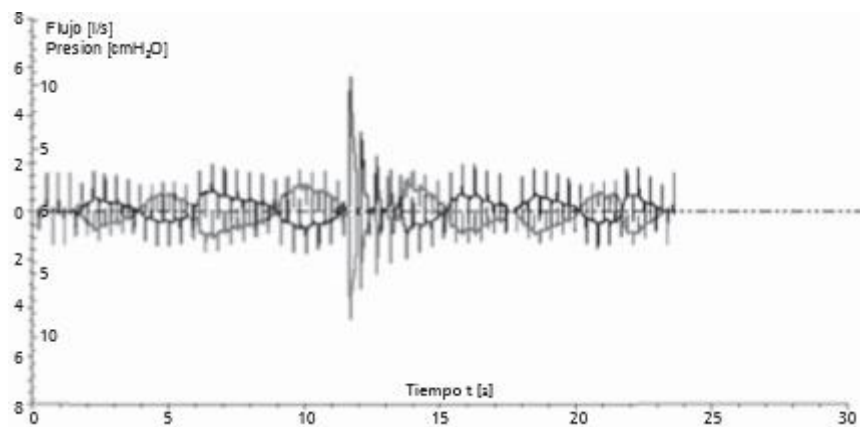


Figura 22. Artefacto por tos durante la prueba

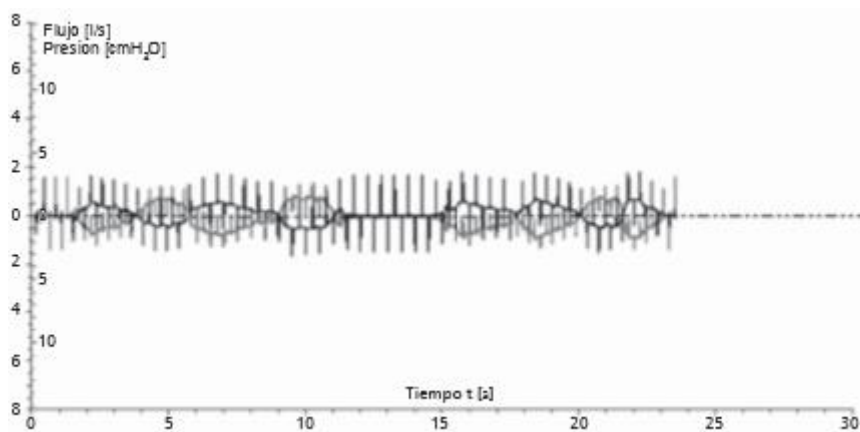


Figura 23. Artefacto por cierre glótico

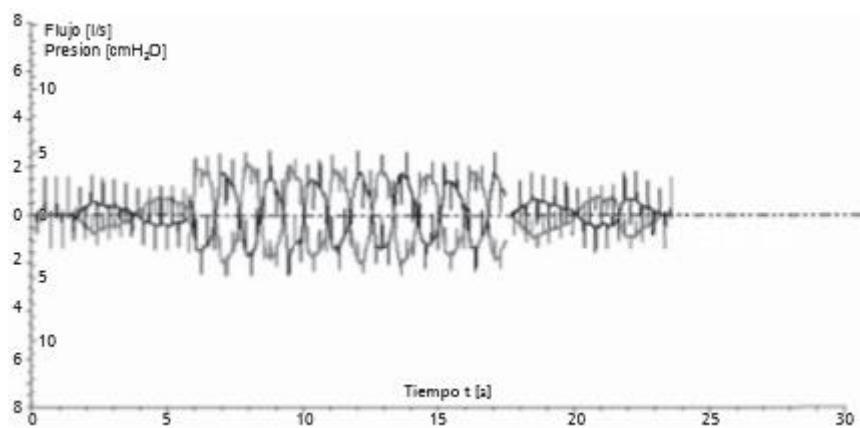


Figura 24 Artefacto por respiración agitada

En la IOS se obtienen diferentes patrones de imágenes dependiendo de las diferentes alteraciones que nos facilita la posibilidad de conocer a qué nivel es más dominante el aumento de resistencia, ya sea en la vía aérea y/o en el pulmón.(Fig.25)

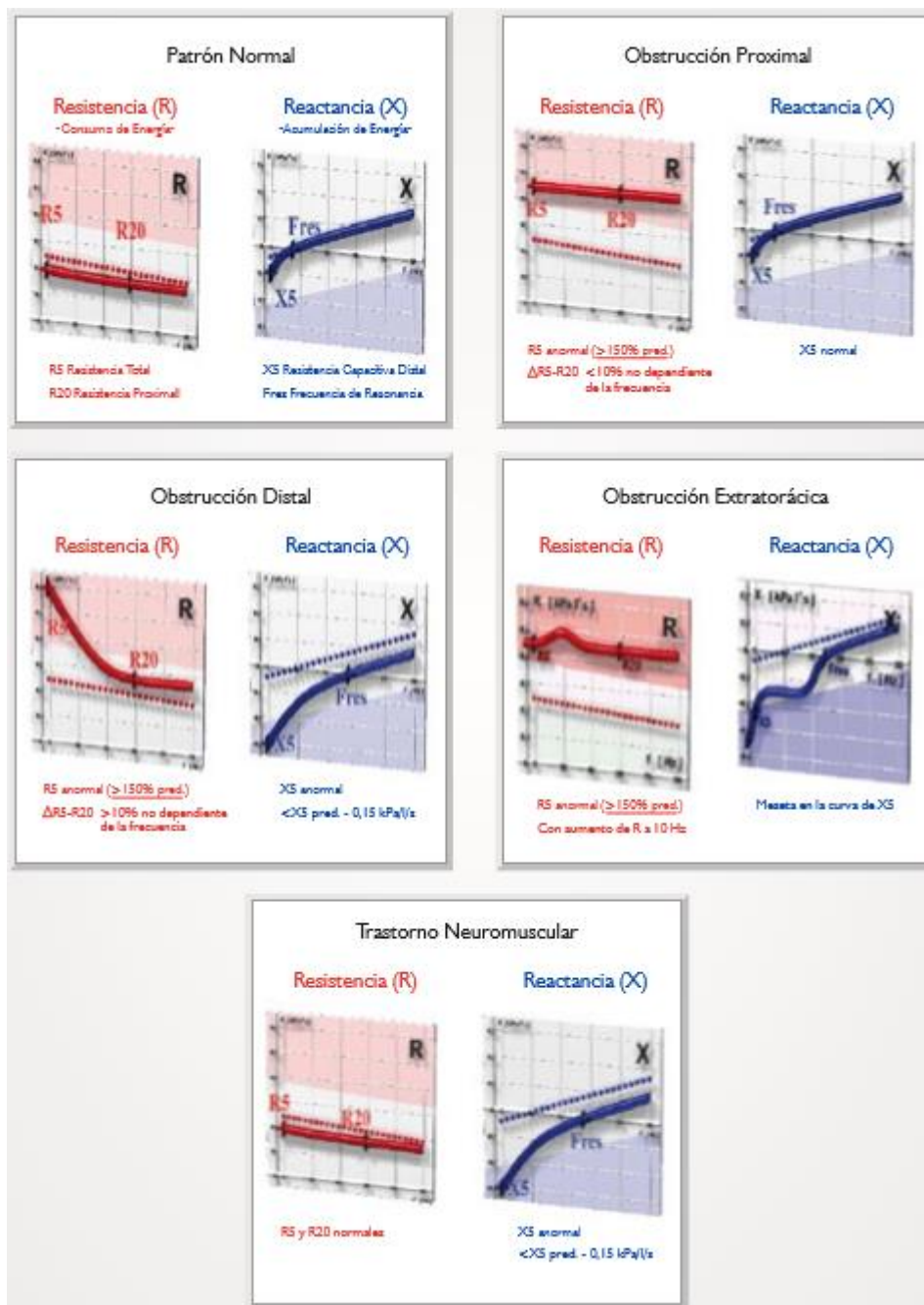


Figura 25. PATRONES DE CURVAS DE IOS

Criterios de una IOS correcta

Las mediciones realizadas deberán cumplir los siguientes criterios:

Criterios de aceptabilidad IOS:^{63,74}

- El paciente debe tener al menos 4 respiraciones en volumen corriente y de forma regular previo a iniciar la medición de 30 segundos.
- La morfología de las curvas debe estar libres de artefactos.

Criterios de repetibilidad:^{74,82,83}

- Cada prueba debe tener una duración de 30 segundos, eliminando los artefactos que se produzcan y recalculando de nuevo.
- Entre las diferentes mediciones debe pasar un minuto.
- El espectro de frecuencias estará entre 5Hz y 25 Hz.
- La Coherencia (Co) debe estar entre valores de ≥ 0.6 a 5Hz y de 0.9 a 10 Hz
- El coeficiente de variación (CV) entre las mediciones debe ser menor de 10% en frecuencias mayores a 5Hz

6.3.3 FE_{NO}

La medición de la fracción de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) es un método no invasivo que se correlaciona con el grado de inflamación eosinofílica bronquial en el niño. No obstante, su medición en los niños pequeños no puede predecir el desarrollo de asma en edad escolar. Con los datos disponibles no podemos confirmar su fiabilidad en determinar la adherencia al tratamiento.⁴

6.4 Medidas de control

- Seguimiento en consulta: la visita médica continuada es fundamental para evaluar la presencia de síntomas, la adherencia al tratamiento, constatar las exacerbaciones, realizar las pruebas de función pulmonar, valorar el impacto de la enfermedad en la actividad diaria del paciente.⁴ El impacto que esta patología tiene es muy importante a nivel socio-económico y familiar.⁶
- Cuestionarios de control de asma: Evalúan la frecuencia y la intensidad de la sintomatología asmática, reflejando el impacto que ocasionan en la actividad del paciente. En estos cuestionarios se evalúa la sintomatología y además se incluyen preguntas que nos permiten evaluar una exacerbación. Se han utilizado diversos cuestionarios en niños para tratar de establecer el grado de control del asma de acuerdo con los síntomas: ACT (Asthma Control Test) y el ATAQ (Asthma Therapy Assessment Questionnaire). En población española ha sido desarrollado y validado un cuestionario, denominado Cuestionario del Control del Asma en niños (CAN). Existen dos versiones del cuestionario: una versión para niños 9 a 14 años y que contestarán ellos mismos y la versión para niños de 2 a 8 años que contestarán los padres o tutores. Cada cuestionario consta de 9 preguntas con 5 respuestas posibles. A cada respuesta se le otorga una puntuación de 0 a 4 puntos. Así, la puntuación final del test oscila entre 0 (buen control de asma) y 36 (mal control). A partir de una puntuación de 8 puntos se considera indicador de mal control de la enfermedad asmática. Estas cinco preguntas abordan la repercusión de la enfermedad en la vida cotidiana del paciente, la frecuencia de disnea, la frecuencia de síntomas

nocturnos o matutinos, la frecuencia del uso de salbutamol como medicamento de rescate, así como la percepción del estado de salud por el paciente, ubicándose en su condición en las cuatro semanas previas.^{56,84, 85}

Tabla 6. Cuestionario del control del asma (CAN) en niños⁴

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante el día en ausencia de resfriados/constipados?	4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante la noche?	7. Cuando el niño hace ejercicio (juega, corre, etc.) o ríe a carcajadas ¿tiene tos o pitos/silbidos?
4. Más de una vez al día 3. Una vez al día 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4. Más de una vez por noche 3. Una vez por noche 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4. Siempre 3. Casi siempre 2. A veces 1. Casi nunca 0. Nunca
2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante la noche en ausencia de resfriados/constipados?	5. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante el día?	8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha tenido que ir a Urgencias debido al asma?
4. Más de una vez por noche 3. Una vez por noche 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4. Más de una vez al día 3. Una vez al día 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4. Más de 3 veces 3. 3 veces 2. 2 veces 1. 1 vez 0. Ninguna
3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante el día?	6. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante la noche?	9. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces han ingresado en el hospital al niño debido al asma?
4. Más de una vez al día 3. Una vez al día 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4. Más de una vez por noche 3. Una vez por noche 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4. Más de 3 veces 3. 3 veces 2. 2 veces 1. 1 vez 0. Ninguna

En la práctica clínica pediátrica se utilizan estos cuestionarios de control de asma (ACT/CAN), si bien una limitación importante en estos test es que pueden ser poco precisos ya que dependen del recuerdo que el paciente tenga en ese periodo de 4 semanas con respecto a los síntomas.⁸⁶

6.5 Clasificación de la gravedad del asma en niños:

El nivel de la gravedad depende de la sintomatología, la necesidad de medicación de rescate (β_2 agonistas adrenérgicos) y los valores de la función pulmonar. En niños pequeños en los que no es factible realizar el estudio de la función respiratoria, se clasifica atendiendo a la sintomatología exclusivamente. En lactantes, las intercrisis se valoran por la repercusión en su actividad diaria (juego, llanto, risa, alimentación).

Teniendo en cuenta lo expuesto se ha clasificado el asma en:^{87,88}

- Episódica ocasional:

Episodios de pocas horas o días de duración <de una vez cada 10-12/semanas.

Máximo 4-5 crisis al año.

Asintomático en las intercrisis con buena tolerancia al ejercicio.

Exploración funcional respiratoria:

- Normal en las intercrisis ($FEV_1 > 80\%$, variabilidad PEF < 20%)

- Episódica frecuente:

Episodios < de una vez cada 5-6 semanas (máximo 6-8 crisis/año).

Sibilancias a esfuerzos intensos.

Intercrisis asintomáticas.

Exploración funcional respiratoria:

- Normal en las intercrisis ($FEV_1 > 80\%$, variabilidad PEF < 20%)

- Persistente moderada:

Episodios > de una vez cada 4-5 semanas.

Síntomas leves en las intercrisis.

Sibilancias a esfuerzos moderados.

Síntomas nocturnos ≤ 2 veces por semana.

Necesidad de β_2 agonistas ≤ 3 veces por semana.

Exploración funcional respiratoria:

- FEV₁ entre el 70% y el 80% del predicho.

- Variabilidad del PEF entre el 20-30%

- Persistente grave:

Episodios frecuentes.

Síntomas en las intercrisis.

Requerimientos de β_2 agonistas > 3 veces por semana.

Síntomas nocturnos > 2 veces por semana.

Sibilancias a esfuerzos mínimos.

Exploración funcional en la intercrisis:

- FEV₁ $< 70\%$ de su valor predicho

- Variabilidad del PEF $> 30\%$

6.6 Control del asma.

Se ha de establecer en base a dos premisas:

- Control actual de la enfermedad.
- Control del riesgo futuro.

Atendiendo a la clínica, a la función pulmonar, a la necesidad de tratamiento de rescate, a como influye en la actividad diaria del niño, al número de reagudizaciones por año, se establece el nivel de control de asma.

Tabla 7. Control del asma en niños

		Nivel de control			
	Componente	Completo	Bueno	Parcial	Malo
Discapacidad	Síntomas diurnos	Ninguno	≤ 2/semana	> 2/semana	Continuos
	Síntomas nocturnos	Ninguno	≤ 1/mes	> 1/mes	Semanal
	Necesidad de medicación de alivio	Ninguna	≤ 2/semana	> 2/semana	Uso diario
	Limitación de actividades	Ninguna	Ninguna	Algunas	Importantes
	Función pulmonar: FEV ₁ , PEF (predicho o mejor valor personal)	> 80 %	≥ 80 %	60-80 %	< 60 %
Riesgo	Reagudizaciones (por año)	0	1	2	> 2
	Efectos secundarios de la medicación	Ninguno	Variable	Variable	Variable

El mal cumplimiento del tratamiento, el uso incorrecto de la medicación inhalada, la heterogeneidad de los fenotipos de asma influyen en un mal control de la enfermedad.⁹⁰ La disfunción de la pequeña vía aérea se asocia con un peor control de asma y un mayor número de exacerbaciones.⁹¹ Esta alteración de las VAP, que consiste en inflamación y remodelación, está presente en todos los grados de asma no sólo en el asma grave.^{92,93}

6.7 Estudio alergológico:

Para establecer el diagnóstico de asma alérgica es necesario que haya concordancia entre la historia clínica y las pruebas alergológicas.

La punción epidérmica o prick es de elección por su alta sensibilidad, valoración inmediata y bajo coste. En niños pequeños se combina el prick con la medición de la IgE específica sérica frente a alérgenos completos⁸⁹

7. Tratamiento:

Las estrategias actuales de tratamiento del asma recomiendan ajustar la terapia para reducir los síntomas diarios, prevenir el riesgo de exacerbaciones y disminuir en lo posible el uso de medicación.⁹⁴

Para ello se individualizará en cada caso el manejo terapéutico, supervisando en las sucesivas visitas la evolución del paciente, estableciendo pautas para controlar los factores ambientales y proporcionando una educación al paciente acerca de su patología.

7.1 Tratamiento farmacológico:

Se ha de establecer la terapia más efectiva que controle los síntomas del paciente y con buena relación coste-beneficio. El tratamiento ha de revisarse periódicamente para conseguir un buen control de la enfermedad, ajustándolo de manera escalonada.

Los fármacos para tratar el asma se clasifican en:

❖ De control o mantenimiento:

- Glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos.
- Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT).
- Agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga (LABA)
- Tiotropio.
- Anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab).

❖ Medicamentos de rescate : para tratar o prevenir la broncoconstricción rápidamente:

- Agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados
- Anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio).

Se ha demostrado en varios estudios que una buena respuesta a los tratamientos de las VAP van acompañados de un mejor control del asma.⁹⁵

7.2 Otros tratamientos adicionales:

- Control de factores desencadenantes: tabaquismo, exposición a alérgenos, infecciones respiratorias, polución.
- Inmunoterapia específica con alérgenos (IT): puede reducir los síntomas con asma alérgica, mejorando su hiperreactividad bronquial. Aunque no está del todo clara la duración óptima del tratamiento.⁹⁴

Objetivos

II. OBJETIVOS.

1. Objetivos Principales:

- 1.1** Valorar si existe obstrucción de las VAP mediante IOS en pacientes asmáticos controlados.
- 1.2** Estudiar si existe correlación entre los valores oscilométricos de la pequeña vía aérea (R5-R20) y los valores espirométricos de los mesoflujos (FEF_{25-75%}), en pacientes asmáticos controlados, en la estimación del grado de obstrucción.

2. Objetivos secundarios:

- 2.1** Valorar si existen diferencias entre pacientes tratados versus no tratados en el parámetro R5-R20 prebroncodilatador y postbroncodilatador y con el parámetro espirométrico FEF_{25-75%}
- 2.2** Analizar si las diferentes variables como edad, peso, talla e IMC de los pacientes estudiados influyen en las resistencias (R5-R20) y/o en los mesoflujos (FEF_{25-75%}) tanto a nivel basal como en la respuesta broncodilatadora.

Material y métodos

III.MATERIAL Y MÉTODOS

1. Sujetos participantes en el estudio:

En este trabajo se incluyeron pacientes asmáticos controlados siguiendo los criterios de la GEMA,⁴ que acudían a consulta a la Unidad de Neumología infantil del Hospital Clínico Universitario San Carlos.

La selección se hizo de forma aleatoria. Se incluyeron niños entre los 4 y 15 años de edad, de ambos sexos.

Se usaron los siguientes criterios de exclusión: niños con incapacidad para realizar la prueba de función pulmonar, y con antecedente de displasia broncopulmonar, historia personal de prematuridad (<37 semanas); infección respiratoria en el último mes y/o en el momento de la realización de la prueba y a los que hubieran tomado broncodilatador 12 horas antes de la prueba.

2. Evaluación previa:

Se recogieron datos antropométricos, sexo y edad. A todos los niños se les aplicó el cuestionario validado de control de asma (CAN),^{84,85} para corroborar si habían tenido o no alguna exacerbación de los síntomas en las últimas 4 semanas. Se incluyó también en los datos recogidos en el estudio, si los pacientes estaban con tratamiento de mantenimiento en el momento de la realización del mismo.

3. Preparación del equipo:

El equipo utilizado es un Jaeger MasterScreen IOS Impulse Spirometry (Viasys Healthcare. Hoechberg. Germany), que tiene integrados los software para realizar las 2 pruebas: oscilometría y espirometría y cumple los requisitos que se exigen a nivel internacional por la ATS⁶³, en cuanto a validación y control de calidad.

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) establece unas normativas de especificaciones técnicas que el equipo debe cumplir:⁶⁸

- Medir volúmenes mayores o iguales a 8 L y un flujo de 0 a 14 litros/segundo, con un volumen mínimo detectable de 30 ml.
- Acumular señal durante 30 segundos.
- Medir el volumen con una exactitud mínima de $\pm 3\%$ ó ± 50 ml.
- Resistencia a un flujo de 12 litros/seg inferior a 1.5 cm H₂O/litro/seg.
- Determinar el inicio de las curvas por extrapolación retrógrada.
- Registro gráfico simultáneo, con visualización en pantalla.
- Corrección BTPS (Body Temperature and Pressure Saturated with Water Vapor): Factor de conversión de la temperatura y la saturación de vapor de agua entre el pulmón del sujeto y el exterior, transformando los valores a unidades BTPS, es decir a temperatura corporal, para calcular el volumen real de aire exhalado.
- Disponibilidad de valores de referencia adecuados, pudiendo seleccionar entre ellos el que corresponda a cada área de trabajo y paciente concreto.

-Impresión de resultados.

-Calibración con jeringa.

Diariamente se calibra antes de comenzar con los estudios para lo que se utiliza una jeringa de 3L y se registran las condiciones ambientales de humedad, temperatura y presión atmosférica. Todo ello se realiza siguiendo las instrucciones que el software del equipo va indicando.

En primer lugar se calibra para la función espirométrica:

En el registro espirométrico aparecen reflejados los datos del paciente (peso, talla, fecha de nacimiento, edad en años, sexo, número de historia clínica), las curvas flujo/volumen y volumen/tiempo y los datos numéricos de FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, FEF25, FEF50, FEF75, FEF25/75, datos todos ellos indispensables para valorar la calidad de la prueba.^{119,120,121}

Posteriormente se calibra para la función oscilométrica:

Para asegurar la exactitud de los valores medidos se debe calibrar con una resistencia de 2 Kpa/L/s colocada y la rejilla posterior cerrada, esperar la estabilización de la lectura durante al menos 30 segundos, y observar las lecturas en pantalla.

-Las lecturas deben de ser:

$$R5Hz = 0.2 \pm 0.01 \text{ kPa/L/s}$$

$$X5Hz = 0$$

En el registro oscilométrico se reflejan los datos del paciente (peso, talla, fecha de nacimiento, edad en años, sexo, número de historia clínica), gráfica de flujo

(L/s)-Presión (cmH₂O)/tiempo, gráfica de Frecuencia/Reactancia-Resistencia, gráfica de Coherencia, gráfica de Reactancia/Frecuencia, gráfica de Resistencia/Frecuencia, así como los datos numéricos de la Resistencia (R) a 5 y 20 Hz, la Reactancia (X) a 5 Hz, Frecuencia de resonancia (Fres) y Área de reactancia (AX), diferencia R5-R20, Coherencia (Co) 5 Hz, 10 Hz y 20 Hz y Coeficiente de Variación (CV) entre las diferentes pruebas aceptadas.

4. Preparación del paciente:

Para evitar la contaminación entre pacientes se usan boquillas desechables con filtro antibacteriano. Las pinzas nasales son individuales y se esterilizan diariamente.

La medición se realiza con el paciente en posición sentada erguida, espalda apoyada recta en respaldo del asiento, con la cabeza en posición neutra o levemente extendida (en el caso de la oscilometría), sin movimientos de las extremidades, utilizando una silla fija (sin ruedas). En nuestra Unidad de Neumología Infantil hemos comprobado que los más pequeños realizan más cómodamente la prueba sentados y cruzando las piernas. Una vez sentado el paciente, se le explica en que va a consistir las pruebas, en lenguaje claro, adecuado a su edad dejando que se familiarice con la boquilla, dándosela primero para que la toque y para que se la coloque en la boca, y también las pinzas nasales, que incluso se las aplicamos en el dedo primero y en la nariz después para que comprueben que no hace daño ni produce dolor alguno.

Se les explica que deben mantener los labios sellados en la boquilla para que no se escape el aire y que no deben meter la lengua a través del orificio de la

boquilla, evitando así que se produzcan artefactos que conlleven a la pérdida aumento de resistencias. Una vez que estamos seguros de que ha comprendido las explicaciones se inicia la prueba.

5. Realización técnica:

En primer lugar realizamos las maniobras oscilométricas y después las espirométricas. La IOS debe preceder a la espirometría forzada para evitar la influencia del esfuerzo y, en aquellos preescolares pequeños, la IOS sirve además como técnica facilitadora para la realización de espirometría posterior.

- Técnica de oscilometría de impulso: (Figura 26)

Antes de conectarse el paciente al equipo, el programa se pone en funcionamiento y tanto el registro visual del paciente como el registro gráfico en la pantalla del equipo son muy importantes para el control de calidad. Después se inicia la prueba ya con el paciente colocado. Se le colocan las pinzas de oclusión nasal y se le indica una vez activada la función que coloque la boca en la boquilla, sellando los labios bien y sin obturarla. En la pantalla se debe registrar una respiración tranquila durante 30 segundos. Con los pacientes más pequeños y dado que el software del IOS no tiene animaciones, hacemos junto con el niño las respiraciones. Son causas de eliminación de registro: las respiraciones irregulares, hiperventilación, suspensión de flujo por cierre glótico, tos, deglución o mal sellado labial en torno a la boquilla lo que ocasiona fuga de aire.

La señal oscilatoria se aplica con la vía aérea abierta y respirando tranquilamente a nivel de capacidad residual funcional (volumen corriente). En los niños mayores, se debe instruir el uso de ambas manos apoyando firmemente las mejillas con el propósito de evitar que se disipen las presiones oscilatorias a nivel de la boca y puedan introducirse adecuadamente al sistema respiratorio. Para los niños menores, particularmente preescolares, las manos son aplicadas por nuestro personal de enfermería.

Se realizaron un mínimo de 3 determinaciones, con intervalo entre una y otra de 60 segundos. Han de ser técnicamente aceptables, excluyéndose del análisis las determinaciones que tuvieron coherencias <0.7 a 5Hz y <0.9 a 10 Hz. También se desestimaron las mediciones que presentaron un coeficiente de variación $>10\%$.

De las 3 pruebas aceptadas que cumplieron todos los criterios, se seleccionó la que presentaba un registro gráfico más homogéneo.

Como lo que pretendemos medir es la resistencia de la vía aérea pequeña se tomaron para el estudio los datos de R5-R20.

La prueba se realiza primero en condiciones basales. Las mediciones deben cumplir los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad recomendadas por la ATS para la realización de pruebas de función pulmonar en niños.



Figura 26. Niño realizando IOS (tomada de Manual Carefusion 2011)

- Técnica de espirometría: (Figura 27)

Tras la realización de la oscilometría basal, retiramos unos instantes la pinza de oclusión nasal mientras cambiamos a la función espirométrica en el equipo. Una vez ya preparado, colocamos de nuevo las pinzas nasales, indicamos que sujete la boquilla con los dientes y selle bien los labios a la misma y comenzamos la realización de la maniobra. En principio se le va indicando que realice respiraciones tranquilas hasta que veamos en la gráfica que mantiene un volumen corriente constante y en ese momento se le indica que haga una inspiración lenta y profunda, no forzada, llenando completamente de aire los pulmones hasta la capacidad pulmonar total y la mantenga al menos 1-2 segundos, tras los cuales realiza una espiración forzada rápida manteniéndola todo el tiempo que le sea posible, al menos durante 3 segundos (1-2 segundos en niños más pequeños, menores de 6 años).

Para animar a los pacientes en la maniobra de esfuerzo el software del equipo tiene integrados juegos de animación que ayudan para conseguir

buenos picos en la curva así como obtener maniobras prolongadas con buena finalización.

No obstante, la estimulación del paciente, por parte de la enfermera de la Unidad, es fundamental para que la ejecución de las determinaciones sea correcta y el niño realmente se sienta cómodo. La enfermera adscrita a la Unidad de Neumología Pediátrica y al laboratorio de función pulmonar del Hospital Clínico Universitario San Carlos desde su inicio, está altamente cualificada y muy experimentada en la realización de espirometrías.

Se debe evitar que durante la maniobra espiratoria forzada el niño se incline hacia adelante, sujetándolo por los hombros si fuera necesario.

Se realizan igualmente un mínimo de 3 maniobras satisfactorias, con un máximo de 8 intentos. Entre una y otra determinación debe transcurrir un intervalo de 30 segundos. Deben cumplirse los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad aceptados y recomendados por las sociedades ATS y ERS.⁶³



Figura 27. Niño realizando espirometría (tomada de Manual Carefusion 2011)

Una vez realizadas las pruebas basales tanto oscilométricas como espirométricas se les aplicó un broncodilatador de acción corta

(salbutamol presurizado) y se aprovechó para hacer también un repaso de la técnica inhalatoria. A los más pequeños el β_2 -adrenérgico les fue administrado con cámara espaciadora con mascarilla y a los mayores se les administró mediante cámara con pieza bucal. Pasados 15-20 minutos de la aplicación del broncodilatador se repitieron de nuevo oscilometría y espirometría respectivamente, realizando de nuevo 3 maniobras válidas para cada prueba.

6. Análisis estadístico:

Se estudió la correlación entre cambios porcentuales de la Resistencia R5R20 y los mesoflujos FEF_{25-75%} aplicando los test de Pearson's, Spearman y Kendall.

Se estudió la relación de dependencia entre el cambio en las resistencias y los mesoflujos con las variables de peso, talla, edad e índice de masa corporal (IMC) aplicando el modelo matemático de regresión lineal.

Usamos el análisis de varianza (ANOVA) para estudiar si había diferencias en el cambio de las resistencias R5-R20 y FEF_{25-75%} influenciado por sexo, grupo de edad o estar o no en tratamiento. Previo al análisis se realizó una verificación de normalidad. Se consideró significancia estadística con p-valor <0,05 e intervalo de confianza de 95%.

Se utilizó un modelo de regresión logística para explicar el estar o no en tratamiento en función de los valores del cambio en los valores oscilométricos y espirométricos.

Se categorizaron algunas variables y se aplicó el test de Wilcoxon para muestras apareadas según estuvieran o no en tratamiento y valorar que prueba diagnóstica presenta mayor sensibilidad. Se diseñaron matrices de confusión para estudiar la dependencia entre los diferentes test oscilométricos y espirométricos, se realizó una factorización de los datos y se aplicó el test de Wilcoxon. Por último, se hizo una comparación de proporciones por grupos de edad, según estuvieran o no en tratamiento y se aplicó el test de ji-cuadrado de Pearson con corrección de continuidad de Yates.

Resultados

IV. RESULTADOS

De un total de 95 pacientes a los que se realizaron ambas pruebas fueron desechados aquellos que presentaron un coeficiente de variación (CV) >10% entre 3 pruebas quedando incluidos en el estudio un total de 80 pacientes.

De los pacientes incluidos 34 pertenecían al sexo femenino y 46 al masculino.

El rango etario se sitúa entre 4-15 años con una media de edad 7'47.

De los 80 pacientes que se incluyeron en el estudio final, 44 estaban con tratamiento de mantenimiento.

Resultados del Análisis estadístico:

Tras cargar los datos para realizar los análisis estadísticos, y después de eliminar los estudios en los que el CV fue mayor del 10% entre 3 pruebas del mismo tipo (basales o tras la administración de broncodilatador).

1. Se estudió la **Correlación** entre los cambios entre R5-R20_{B/Bd} y FEF_{25-75%}_{B/Bd} con los test de Pearson, Spearman y Kendall.

Para ello realizaron los siguientes análisis:

- Cambios entre ambas pruebas R5-R20 y FEF_{25-75%} (basales y tras la administración de salbutamol inhalado): (Tabla 8)

Tabla 8. Coeficientes de correlación entre cambios porcentuales basales y post-broncodilatación de resistencia (R5-R20) y mesoflujo (FEF_{25-75%})

%Cambio B/Bd R5-R20/FEF ₂₅₋₇₅	
Pearson	-0.1501944
Spearman	-0.1669489
Kendall	-0.1142586

La correlación entre los cambios porcentuales basales/post-broncodilatación de R5-R20 y los mesoflujos FEF_{25-75%} fue negativa, lo que indica que ante una mayor obstrucción en la pequeña vía aérea, tras administrar el broncodilatador las resistencias disminuyen y los mesoflujos aumentan.

- Entre los pacientes con tratamiento de mantenimiento y los no Tratados (Tabla 9):

Tabla 9. Coeficientes de correlación entre cambios porcentuales basales/post-broncodilatación de resistencia y mesoflujo, factorizados por estar o no en tratamiento

	Tratados	No Tratados
Pearson	-0.268002	0.07186598
Spearman	-0.2804289	-0.08534851
Kendall	-0.1960133	0

La correlación en valor absoluto fue mucho mayor en los pacientes que estaban en tratamiento, y casi inexistente en los no tratados.

- En función de la edad (Tabla 10):

Tabla 10. Coeficientes de correlación entre cambios porcentuales de resistencia y mesoflujo, basales y post-broncodilatación, factorizados por grupos de edad.

	≤ 6 años	≥ 7 años
Pearson	-0.1311904	-0.177411
Spearman	-0.1413293	-0.2153628
Kendall	-0.09803922	-0.1527308

Hubo diferencias también en cuanto a los grupos de edad, siendo la correlación mayor entre los niños a partir de 7 años que entre los niños de hasta 6 años.

A la vista de los resultados obtenidos, se puede apreciar que la espirometría fue menos sensible en la detección de los problemas obstructivos de la pequeña vía aérea en los niños pequeños y en los pacientes no tratados.

2. Se analizó mediante un **modelo de regresión lineal** si existía relación entre el porcentaje de cambio de la medida basal y post-broncodilatación (%B/Bd) de la R5-R20 y del FEF_{25-75%} en función de las variables de edad, peso, talla e IMC (Tabla 11 y Tabla 12):

R5-R20% Cambio B/Bd:

Tabla 11. p-valores correspondientes a que el coeficiente de cada variable en un modelo lineal no se anule.

% Cambio Basal/Broncodilatación R5-R20	
EDAD	p-valor = 0.229
PESO	p-valor = 0.541
TALLA	p-valor = 0.4299
IMC	p-valor = 0.899290

FEF₂₅₋₇₅% Cambio B/Bd:

Tabla 12. p-valores correspondientes a que el coeficiente de cada variable en un modelo lineal del mesoflujo FEF₂₅₋₇₅%, no se anule

% Cambio Basal/Broncodilatación FEF ₂₅₋₇₅ %	
EDAD	p-valor = 0.9601
PESO	p-valor = 0.43546
TALLA	p-valor = 0.724
IMC	p-valor = 0.253

En ninguno de los supuestos estudiados existió una dependencia significativa, es decir, parece que la respuesta broncodilatadora de la pequeña vía aérea en las diferentes técnicas no está condicionada por las variables de edad, peso, talla e IMC.

3. Se estudió usando **ANOVA** (análisis de varianza) si hubo diferencias entre el porcentaje de cambio entre medida basal y post-broncodilatación (%B/Bd) de la

R5-R20 y del $FEF_{25-75\%}$ en función del sexo, de si estaban o no en tratamiento y por grupos de edad (Tabla 13, Tabla 14 y Tabla 15):

a) R5-R20 %B/Bd:

Tabla 13. p-valores correspondientes al análisis de varianza de la resistencia R5-R20_{B/Bd} respecto a sexo, estar o no en tratamiento, y grupo de edad.

% Cambio Basal/Broncodilatación R5-R20	
SEXO	p-valor = 0.343
TRATAMIENTO	p-valor = 0.107
EDAD	p-valor = 0.608

Tabla 14. Comparación del cambio porcentual medio en resistencia entre pacientes tratados y no tratados.

Media de %Cambio Basal/Broncodilatación R5-R20	
No Tratados	-28.69946
Tratados	-40.51186

Tabla 15. comparación de la cuasidesviación típica del cambio porcentual en resistencia entre pacientes tratados y no tratados.

sd de %Cambio Basal/Broncodilatación R5-R20	
No tratados	34.8347
Tratados	29.95709

A raíz de los datos obtenidos no se ha podido constatar que el hecho de estar en tratamiento influya en los cambios de las resistencias, si bien aunque la respuesta no es significativa, el p-valor es de tan sólo 0.107. Lo razonable sería pensar que los pacientes que están en tratamiento mostrasen una mayor disminución de las resistencias; sin embargo, al representar en un gráfico de cajas-bigotes los pacientes que están en tratamiento y los no tratados se observa

una mayor variabilidad en estos últimos. Este hecho podría explicarse porque algunos sí tendrían problemas en la VAP pero no estarían en tratamiento al no haberse detectado la obstrucción en la espirometría (Figura 28).

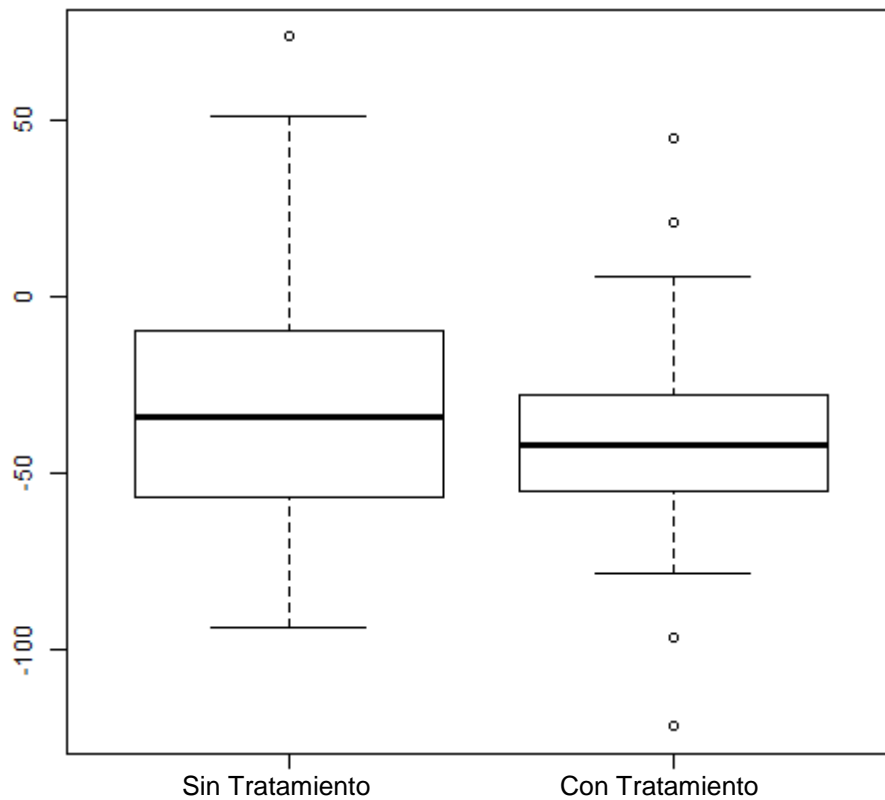


Figura 28. Diagrama de caja y bigotes donde se representa el cambio porcentual en la resistencia $R5-R20_{B/Bd}$ para pacientes sin tratamiento y con tratamiento.

Representamos en gráfico de cajas-bigotes por grupos de edad, no encontrando variabilidad entre los dos grupos (Figura 29).

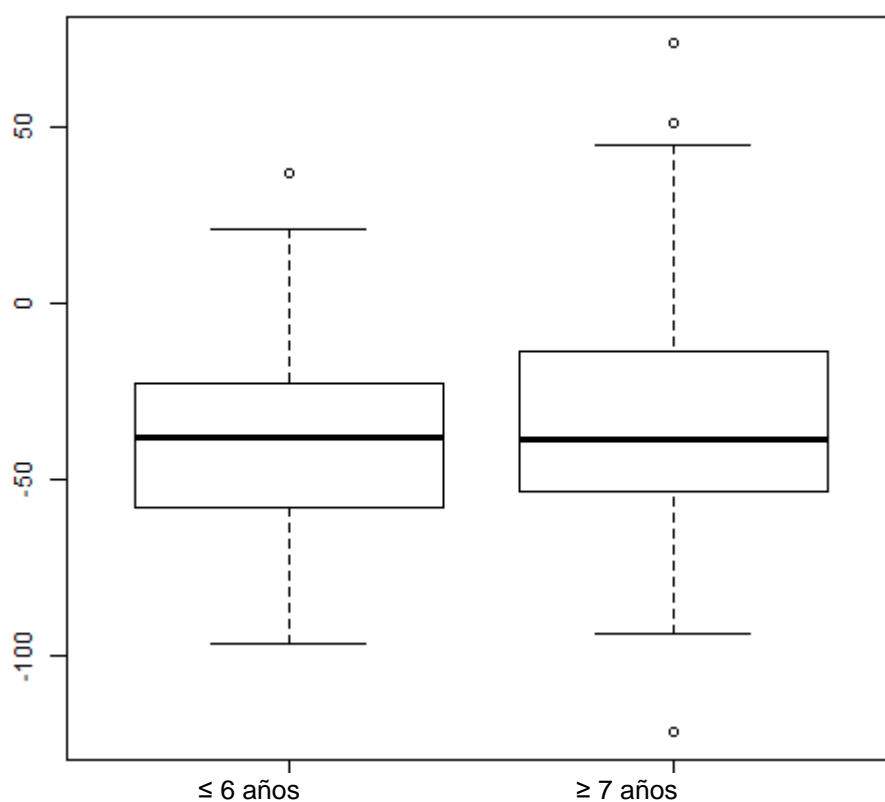


Figura 29. Diagrama de cajas y bigotes que representa el cambio porcentual en R5-R20_{B/Bd} por grupos de edad.

De los datos obtenidos se concluye que el sexo del paciente y la edad no influyen en las diferencias de cambio en las resistencias basales y post-broncodilatación de la vía periférica R5-R20.

b) FEF₂₅₋₇₅B/Bd:

En el cambio porcentual entre los mesoflujos basales y post-broncodilatación con respecto a estar o no en tratamiento hay una dependencia significativa con un p-valor del 0.023 (Tabla 16).

Tabla 16. p-valores correspondientes al análisis de varianza del mesoflujo respecto a sexo, estar o no en tratamiento, y grupo de edad.

% Cambio Basal/Broncodilatación FEF₂₅₋₇₅%	
SEXO	p-valor = 0.497
TRATAMIENTO	p-valor = 0.023*
EDAD	p-valor = 0.23

Por tanto, la media del cambio en el FEF₂₅₋₇₅ basal y post-broncodilatación es significativamente distinta entre los pacientes tratados y los que no están en tratamiento (Tabla 17).

Tabla 17. Cambio porcentual medio en mesoflujo FEF₂₅₋₇₅% por grupos no tratados/tratados.

Media de %Cambio Basal/Broncodilatación FEF₂₅₋₇₅%	
No Tratados	13.09
Tratados	26.73977

No obstante, el gráfico de cajas-bigotes con los datos de los dos grupos (sin tratamiento y con tratamiento) mostraba varianzas más homogéneas entre

ambas poblaciones. Esto podría indicar que pacientes que no estaban en tratamiento y que mostraban valores mayores de cambio en la resistencia en la oscilometría, habrían realizado espirometrías aparentemente normales (Figura 30).

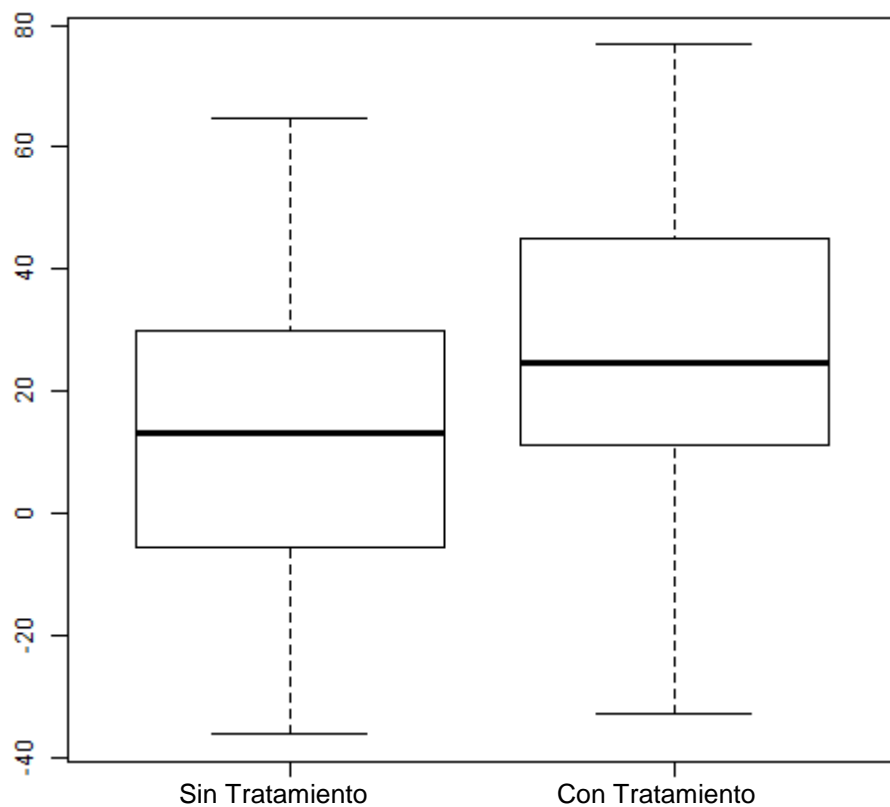


Figura 30. Diagrama de caja y bigotes del cambio porcentual en mesoflujo para pacientes tratados y sin tratar

Al representar de manera gráfica, por grupos de edad, se observa homogeneidad aproximada en ambas poblaciones (Figura 31).

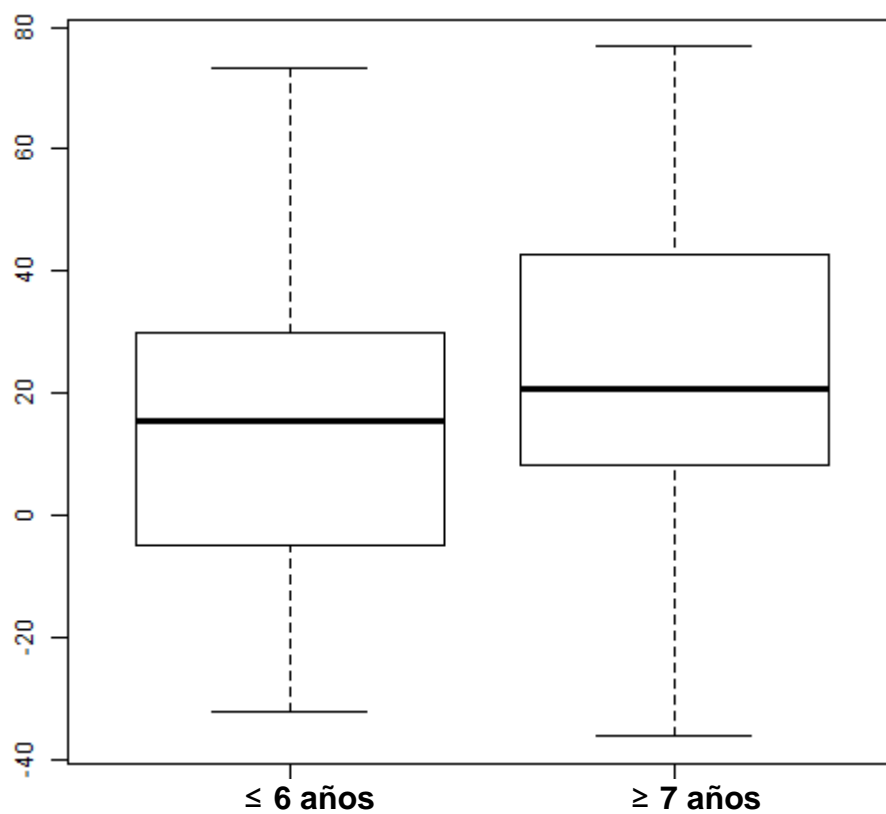


Figura 31. Diagrama de cajas y bigotes del cambio porcentual en el mesoflujo (FEF_{25-75%B/Bd}) por grupos de edad

c) Como criterio diagnóstico de obstrucción de la vía aérea en espirometría se compararon el valor porcentual de los mesoflujos 25-75% basales con respecto al teórico, por lo que lo analizamos también con respecto a las variables edad, peso, talla, IMC y tratamiento. En las Tablas 18 y 19 se reflejan los resultados obtenidos de este análisis. Se ha representado de forma gráfica comparando los resultados dependiendo de que estén o no en tratamiento (Figura 32).

FEF_{25-75%}B/T

Tabla 18. p-valores correspondientes a la dependencia del porcentaje del mesoflujo basal respecto al teórico (FEF_{25-75%}B/T) con respecto a la edad, peso, talla, IMC (modelo lineal), sexo y estar o no en tratamiento (ANOVA).

% Cambio Basal/Teórico FEF _{25-75%}	
EDAD	p-valor = 0.253
PESO	p-valor = 0.771
TALLA	p-valor = 0.505
IMC	p-valor = 0.778
SEXO	p-valor = 0.584
TRATAMIENTO	p-valor = 0.834

Tabla 19. Porcentaje medio del mesoflujo basal respecto al modelo teórico entre pacientes sin tratamiento y tratados (FEF_{25-75%} B/T).

Media de %Cambio Basal/Teórico FEF _{25-75%}	
No Tratados	77.79162
Tratados	76.62233

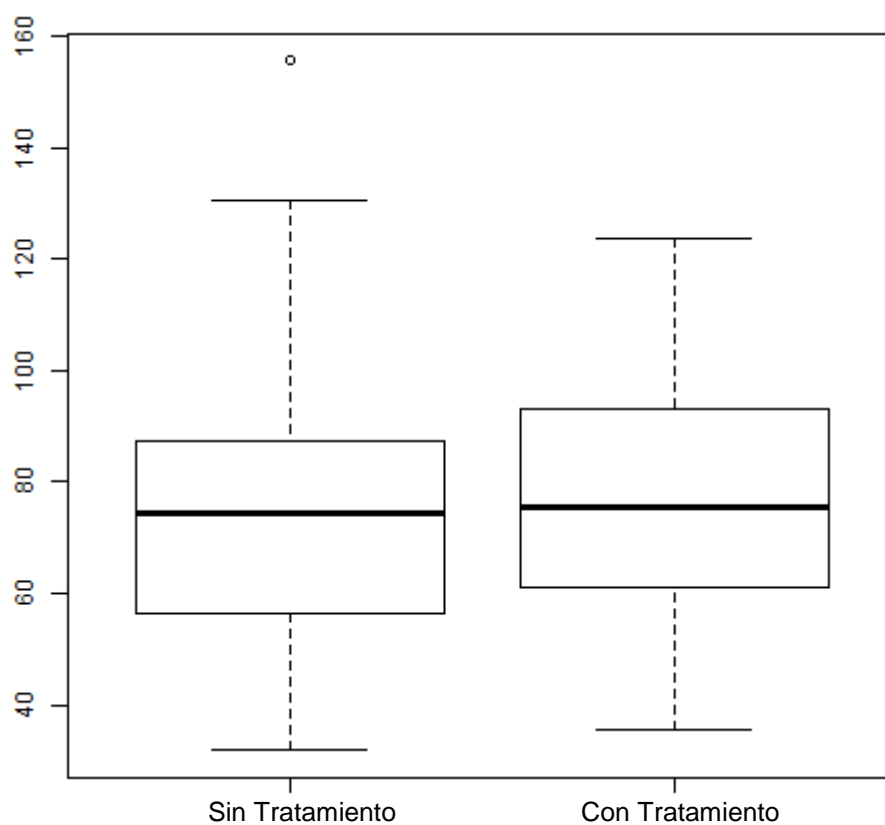


Figura 32. Gráficos de caja y bigotes del porcentaje del mesoflujo basal respecto al modelo teórico entre pacientes sin tratamiento y con tratamiento.

Los resultados obtenidos indicaron que el cambio porcentual de $FEF_{25-75\%B/T}$ no depende significativamente de las variables consideradas.

4. Mediante un **modelo de regresión logística** analizamos:

a) si estar o no en tratamiento podría ser explicado por el % de cambio de los diferentes parámetros oscilométricos y espirométricos:

Sólo tuvo influencia significativa el porcentaje de cambio en los mesoflujos FEF25-75% B/Bd con un p-valor de 0.0272. Esto quiere decir que el hecho de poner o no tratamiento estuvo condicionado por el porcentaje de cambio en los mesoflujos tras aplicar el broncodilatador. Si bien, el porcentaje de cambio en R5-R20 estuvo cerca de ser significativo al 10% con un p-valor de 0.113 (Tabla 20).

Tabla 20. p-valores correspondientes al coeficiente de cada variable de la probabilidad de estar en tratamiento (modelo de regresión logística)

TRATAMIENTO	
%Cambio Basal/Broncodilatación R5R20	p-valor = 0.113
%Cambio Basal/Broncodilatación FEF25-75%	p-valor = 0.0272*
%Cambio Basal/Teórico FEF25-75%	p-valor = 0.831

b) si influye la edad: en este análisis los modelos no fueron significativos al ser las muestras resultantes demasiado pequeñas para cada grupo, excepto para el porcentaje de cambio de los mesoflujos en niños mayores de 7 años. En este grupo el resultado influyó en que estuviesen en tratamiento con una significación del 10% con un p-valor = 0.0525 (Tabla 21)

Tabla 21. p-valores correspondientes al coeficiente de cada variable de la probabilidad de estar en tratamiento, discriminando por grupos de edad (modelo de regresión logística)

TRATAMIENTO		
	≤ 6 años	≥ 7 años
%Cambio R5R20B/Bd	p-valor = 0.361	p-valor = 0.202
%Cambio FEF25-75%B/Bd	p-valor = 0.234	p-valor = 0.0525*

5. **Categorización de variables:** Categorizamos las variables de porcentaje de cambio tanto para la resistencia como para los mesoflujos y establecimos los criterios positivos de diagnóstico:

- R5-R20 B/Bd < -25%: disminución de las resistencias un 25% tras la administración de broncodilatador con respecto a las cifras basales.
- FEF_{25-75%} B/T ≤ 65%: mesoflujos basales iguales o inferiores al 65% del valor predicho o teórico.
- FEF_{25-75%} B/Bd > 35%: aumento del 35% de los mesoflujos tras la administración de broncodilatador con respecto a las cifras basales.

Usamos el **test de Wilcoxon** para estudiar qué criterio era más sensible y cuál de ellos explicaba el hecho de estar o no en tratamiento. También lo aplicamos para la edad para ver si tenía influencia en este hecho.

Aplicamos el test de Wilcoxon para muestras apareadas a la proporción de pacientes que dan positivo en los test oscilométrico y espirométrico:

- $R5-R20_{B/Bd}/FEF25-75_{B/T}$: p-valor = $1.985e-06$
- $R5-R20_{B/Bd}/FEF25-75_{B/Bd}$: p-valor = $4.488e-07$
- $FEF25-75_{B/T}/FEF25-75_{B/Bd}$: p-valor = 0.4268

A la vista de los resultados obtenidos:

- ✓ El parámetro oscilométrico $R5-R20_{B/Bd}$ fue más sensible que el espirométrico $FEF_{25-75\%B/T}$
- ✓ La $R5-R20_{B/Bd}$ fue más sensible que el $FEF_{25-75\%B/Bd}$
- ✓ Entre los parámetros espirométricos, el $FEF_{25-75\%B/T}$ y el $FEF_{25-75\%B/Bd}$, no hubo diferencia significativa.

6. Utilizamos **matrices de confusión** para estudiar la relación de asociación o independencia de los 2 parámetros espirométricos B/T y B/Bd y el oscilométrico. Para cuantificarlo aplicamos el **test de Ji-cuadrado de Pearson** (traducción al castellano del inglés chi-squared) con corrección de continuidad de Yates:

En la matriz de confusión podemos ver la interrelación de los pacientes que dieron positivo o negativo en cada prueba, siendo:

0 = pacientes que dieron negativo y

1 = pacientes que dieron positivo

a) Analizamos la relación entre la resistencia R5R20 B/Bd y los mesoflujos FEF_{25-75%} B/T:

El test Ji-cuadrado obtuvo un p-valor = 0.8731 (no hay dependencia entre ambas pruebas).

Al realizar la matriz observamos que hay 40 pacientes que daban negativo para el FEF_{25-75%} B/T pero que daban positivo en la oscilometría (Tabla 22)

Tabla 22. Representación de la matriz de confusión relacionando IOS (R5R20_{B/Bd}) y Espirometría forzada FEF_{25-75%} B/T

R5R20 B/Bd	FEF _{25-75%} B/T	
	0	1
0	16	8
1	40	16

b) Analizamos la relación entre las dos pruebas espirométricas, esto es, entre FEF_{25-75%} B/Bd y FEF_{25-75%} B/T.

En el test Ji-cuadrado se obtuvo un p-valor = 0.05231, lo que indicó que las dos pruebas espirométricas eran dependientes entre sí con una confianza del 90% (Tabla 23).

Tabla 23. Matriz de confusión relacionando las 2 pruebas espirométricas (FEF_{25-75%} B/T y FEF_{25-75%} B/Bd)

FEF _{25-75%} B/T	FEF _{25-75%} B/Bd	
	0	1
0	44	12
1	13	11

c) Analizamos la relación entre R5R20 B/Bd y FEF_{25-75%} B/Bd.

El test de Ji-cuadrado dio un p-valor = 0.8293.

De los 80 pacientes incluidos hay 18 pacientes que dieron negativo en las 2 pruebas, 6 que dieron negativo en la oscilometría pero positivo en la espirometría, 17 dieron positivo en la espirometría y negativo en la oscilometría y 39 dieron positivo en la IOS y negativo en la espirometría. A la vista de estos resultados se concluye que no se puede establecer relación de dependencia entre ambas pruebas (Tabla 24).

Tabla 24. Representación de matriz de confusión relacionando IOS (R5-R20_{B/Bd}) y FEF_{25-75%} B/Bd

R5R20 B/Bd	FEF _{25-75%} B/Bd	
	0	1
0	18	6
1	39	17

✚ Factorizando los datos obtenidos en las matrices de confusión según los pacientes estuvieran o no en tratamiento y aplicando el test de Wilcoxon, se dedujo lo siguiente: (Tabla 25)

- La IOS fue significativamente más sensible en la detección de la obstrucción de la VAP, tras administrar el broncodilatador, que ambas pruebas espirométricas.
- Comparando ambas pruebas espirométricas se obtuvo que para los pacientes que no estaban en tratamiento el cambio espirométrico tras la administración de broncodilatador ($FEF_{25-75\%}$ B/Bd) fue más sensible que el $FEF_{25-75\%}$ B/T, con una significación de un 10%.

Tabla 25. Resultados de test de Wilcoxon en la comparación de las diferentes pruebas (IOS y Espirometría) en pacientes tratados y no tratados

	P-VALOR	
	TRATADOS	NO TRATADOS
R5R20B/Bd/$FEF_{25-75\%}$ B/T	1.428e-05	0.01142
R5R20B/Bd/$FEF_{25-75\%}$ B/Bd	0.0001122	0.0005777
$FEF_{25-75\%}$ B/T/$FEF_{25-75\%}$ B/Bd	0.8848	0.08897

- Analizamos el comportamiento de los tratados frente a los no tratados utilizando matrices de confusión. El tamaño de las muestras por separado resulta pequeño para poder aplicar el test de Ji-cuadrado:
- ✓ el comportamiento en las tablas de confusión fue similar cualitativamente en los pacientes en tratamiento (Tabla 26, Tabla 27 y Tabla 28)

Tabla 26. Relación de positivos y negativos en prueba IOS ($R5R20_{B/Bd}$) y espirometría forzada $FEF_{25-75\%}$ B/T en pacientes en tratamiento

$R5R20_{B/Bd}$	$FEF_{25-75} B/T$	
	0	1
0	7	2
1	23	11

Tabla 27. Relación de positivos y negativos en prueba IOS y espirometría B/Bd en pacientes en tratamiento: de los 34 pacientes que dieron positivo en la IOS ($R5R20_{B/Bd}$), 15 también lo eran en la espirometría forzada ($FEF_{25-75\%} B/Bd$)

$R5R20_{B/Bd}$	$FEF_{25-75} B/Bd$	
	0	1
0	7	2
1	19	15

Tabla 28. Relación de positivos y negativos en las 2 pruebas espirométricas ($FEF_{25-75\%} B/T$ y $FEF_{25-75\%} B/Bd$) de pacientes en tratamiento

$FEF_{25-75} B/T$	$FEF_{25-75} B/Bd$	
	0	1
0	22	8
1	4	9

- ✓ En los pacientes que no estaban en tratamiento, las tablas de confusión mostraron que la oscilometría detectó más positivos que cualquiera de las 2 pruebas espirométricas (Tabla 29, Tabla 30 y Tabla 31).

Tabla 29. Relación de positivos y negativos entre la IOS y la espirometría B/T ($R5R20_{B/Bd}$ y $FEF_{25-75\%} B/T$) en los pacientes sin tratamiento de mantenimiento

$R5R20_{B/Bd}$	$FEF_{25-75} B/T$	
	0	1
0	9	6
1	17	5

Tabla 30. Relación de positivos y negativos en $R5R20_{B/Bd}$ y $FEF_{25-75\%} B/Bd$ de pacientes que no están en tratamiento. De los 22 que daban positivo en la IOS, sólo 2 daban positivo en la espirometría.

$R5R20_{B/Bd}$	$FEF_{25-75} B/Bd$	
	0	1
0	11	4
1	20	2

Tabla 31. Relación de positivos y negativos en las 2 pruebas espirométricas (FEF_{25-75%}B/T y FEF_{25-75%}B/Bd) en pacientes no tratados

FEF _{25-75%} B/T	FEF _{25-75%} B/Bd	
	0	1
0	22	8
1	4	9

Se analizó mediante un test de comparación de proporciones tomando las variables cualitativas o categóricas de estar o no en tratamiento y usamos proporciones o porcentajes en cada grupo. Para la comparación de estas proporciones utilizamos el test de Ji-cuadrado de Pearson:

- Al convertir en proporciones los datos categóricos se obtuvo que el 80% de los pacientes tratados y el 60% de los no tratados dieron positivo en la oscilometría. (Tabla 32). El test de ji-cuadrado fue significativo con un p-valor = 0.04808

Tabla 32. Comparación de proporciones de pacientes que dan positivo con disminución porcentual de las resistencias basal /post-broncodilatación, entre pacientes tratados y sin tratamiento y p-valor de que las proporciones sean iguales

	R5R20 Basal/Broncodilatación	
	TRATADOS	NO TRATADOS
PROPORCIÓN	0.7906977	0.5945946
TEST JI-CUADRADO	0.04808*	

- Al comparar las proporciones de los pacientes tratados frente a los no tratados no se encontró diferencia entre los valores espirométricos basales y los teóricos, siendo de un 30% en ambas mediciones. El test de ji-cuadrado con un p-valor = 0.5 no fue significativo. (Tabla 33)

Tabla 33. Comparación de proporciones de pacientes que dan positivo en porcentaje de cambio del mesoflujo basal respecto al teórico, entre pacientes tratados y sin tratar y p-valor de que las proporciones sean iguales.

	FEF₂₅₋₇₅ Basal/Teórico	
	TRATADOS	NO TRATADOS
PROPORCIÓN	0.3023256	0.297973
TEST JI-CUADRADO	0.5	

- Comparando las proporciones de las pruebas espirométricas basales y tras aplicar broncodilatador, el grupo de pacientes en tratamiento dio positivo en un 40% mientras que en los no tratados el porcentaje de positivos fue de tan sólo 16%. El test de chi-cuadrado fue significativo con un p-valor = 0.02019 (Tabla 34)

Tabla 34. Comparación de proporciones de pacientes que dan positivo en e cambio porcentual del mesoflujo basal/post-broncodilatación, entre pacientes tratados y sin tratar y p-valor de que las proporciones sean iguales.

	FEF_{25-75%} Basal/ Broncodilatación	
	TRATADOS	NO TRATADOS
PROPORCIÓN	0.3953488	0.1621622
TEST JI-CUADRADO	0.02019*	

De los resultados anteriores deducimos que tanto en el valor de la oscilometría (% cambio $R5R20_{B/Bd}$) como en el valor espirométrico ($FEF_{25-75\%B/Bd}$), la proporción de positivos para pacientes en tratamiento fue sensiblemente mayor que para pacientes sin tratamiento.

Factorizando los datos por grupos de edad y aplicando el test de Wilcoxon se encontró que (Tabla 35):

- ✓ la IOS fue significativamente más sensible que las 2 pruebas espirométricas, es decir, detectaría mejor la obstrucción de las VAP.
- ✓ en el grupo de pacientes de hasta 6 años, el $FEF_{25-75\%B/Bd}$ fue menos sensible que el $FEF_{25-75\%B/T}$ con una significación del 11.36%, es decir, los valores basales con respecto al predicho detectarían mejor la obstrucción.

Tabla 35. Resultados de test de Wilcoxon en la comparación de las diferentes pruebas respiratorias ($R5R20$ y $FEF_{25-75\%}$) por grupos de edad.

	P-VALOR	
	≤ 6 años	≥ 7 años
$R5R20_{B/Bd}/FEF_{25-75\%B/T}$	0.002424	0.0001348
$R5R20_{B/Bd}/FEF_{25-75\%B/Bd}$	0.0001122	0.0005777
$FEF_{25-75\%B/T}/FEF_{25-75\%B/Bd}$	0.1136	0.7901

- Analizamos el comportamiento de las diferentes pruebas aplicando matrices de confusión para cada grupo de edad. Aunque no se pudo aplicar el test de chi-cuadrado debido a que el tamaño muestral por cada grupo de edad fue pequeño, sí se pudieron establecer apreciaciones cualitativas:

a) ≤ 6 años:

- De 24 pacientes que dieron positivo en IOS (sus resistencias disminuyen 25% tras aplicar el broncodilatador) sólo 5 dieron positivo en FEF_{25-75%}B/Bd (tras administrar el broncodilatador aumentaron un 35%) (Tabla 36)

Tabla 36. Matriz de confusión que representa los positivos y negativos entre la IOS y la espirometría B/Bd (R5R20_{B/Bd} y FEF_{25-75%}B/Bd) en los pacientes de hasta 6 años

R5R20 B/Bd	FEF _{25-75%} B/Bd	
	0	1
0	8	2
1	19	5

- En el FEF_{25-75%}B/T, sólo dieron positivo (esto es, el porcentaje del valor espirométrico basal con respecto al teórico o predicho fue \leq

65%) 7 pacientes frente a los 24 que dieron positivo en la IOS (Tabla 37)

Tabla 37. Matriz de confusión que representa los positivos y negativos entre la IOS y la espirometría B/T ($R5R20_{B/Bd}$ y $FEF_{25-75\%}B/T$) en los pacientes de hasta 6 años

$R5R20_{B/Bd}$	$FEF_{25-75\%}B/T$	
	0	1
0	6	4
1	17	7

- La comparación entre las 2 pruebas espirométricas no tuvo diferencias notables (Tabla 38)

Tabla 38. Relación de positivos y negativos en las 2 pruebas espirométricas ($FEF_{25-75\%}B/T$ y $FEF_{25-75\%}B/Bd$) en pacientes ≤ 6 años

$FEF_{25-75\%}B/T$	$FEF_{25-75\%}B/Bd$	
	0	1
0	20	3
1	7	4

b) ≥ 7 años:

- De los 32 pacientes que daban positivo en la IOS, hubo 12 que dieron positivo en la espirometría B/Bd. (Tabla 39)

Tabla 39. Matriz de confusión que representa los positivos y negativos entre la IOS y la espirometría B/Bd (R5R20_{B/Bd} y FEF_{25-75%}B/Bd) en los pacientes ≥ 7 años

R5R20 B/Bd	FEF _{25-75%} B/Bd	
	0	1
0	10	4
1	20	12

De los 32 pacientes que dieron positivo en la IOS, sólo 9 dieron positivo en el FEF_{25-75%}B/BT (Tabla 40)

Tabla 40. Matriz de confusión que representa los positivos y negativos de R5R20_{B/Bd} y FEF_{25-75%}B/T en los pacientes ≥ 7 años

R5R20 B/Bd	FEF _{25-75%} B/T	
	0	1
0	10	4
1	23	9

- Entre las 2 pruebas espirométricas no hubo diferencias(Tabla 41)

Tabla 41. Matriz de confusión representando la relación de positivos y en ambas parámetros espirométricos (FEF_{25-75%}B/T y FEF_{25-75%}B/Bd)

FEF _{25-75%} B/T	FEF _{25-75%} B/Bd	
	0	1
0	24	9
1	6	7

- ✚ Se analizó un test de comparación de proporciones para cada grupo de edad y por cada prueba:

Los resultados dieron diferencias NO estadísticamente significativas debido al tamaño muestral de cada grupo. Sin embargo, la proporción de positivos en la IOS fue mucho mayor que la de las pruebas espirométricas.

- Al comparar la $R5R20_{B/Bd}$ en los 2 grupos de edad, en el test de chi-cuadrado dio un p-valor = 0.5, siendo la proporción de positivos para cada grupo de edad de un 70% (Tabla 42)

Tabla 42. Comparación de proporciones de pacientes que dan positivo con disminución en el porcentaje de cambio de las resistencias basal/post BD, por grupos de edad, y p-valor de que las proporciones sean iguales.

	R5R20 B/Bd	
	≤ 6 años	≥ 7 años
PROPORCIÓN	0.7058824	0.6956522
P-VALOR	0.5	

- La proporción en el caso del $FEF_{25-75\%B/Bd}$ fue de 20.6% para el grupo de pacientes ≤ 6 años y de 34.8% a partir de los 7 años, pero el test estadístico dio un p-valor = 0.1278, lo que hizo que estuviera muy próximo a que la diferencia fuera no nula (Tabla 43)

Tabla 43. Comparación de proporciones de pacientes que dan positivo en el cambio porcentual del mesoflujo basal/post BD, por grupos de edad, y p-valor de que las proporciones sean iguales.

	FEF_{25-75%} B/Bd	
	≤ 6 años	≥ 7 años
PROPORCIÓN	0.2058824	0.3478261
P-VALOR	0.1278	

- En los valores del FEF_{25-50%} Basal con respecto al FEF_{25-75%} Teórico no hubo significación estadística, el test de chi-cuadrado dio un valor p-valor = 0.5589 y las proporciones fueron similares con un 32/3% para los pacientes ≤ 6 años y un 28.2% para el grupo de pacientes ≥ 7 años. (Tabla 44)

Tabla 44. Comparación de proporciones de pacientes que dan positivo en el cambio de porcentaje del mesoflujo basal respecto al teórico, por grupos de edad, p-valor de que las proporciones sean iguales.

	FEF_{25-75%} B/T	
	≤ 6 años	≥ 7 años
PROPORCIÓN	0.3235294	0.2826087
P-VALOR	0.5589	

Discusión

V. DISCUSIÓN

Ha habido un cambio en el enfoque de las guías de práctica clínica para el manejo del asma, incluyendo ya no sólo la evaluación convencional de los síntomas clínicos como la necesidad de medicación de rescate y la limitación de la actividad sino también la evaluación de resultados adversos que puedan representar un riesgo futuro para el paciente como exacerbaciones, mal control del asma, disminución acelerada de la función pulmonar y efectos de la medicación.^{96,97}

La valoración y distinción entre los diferentes marcadores de obstrucción de las vías respiratorias grandes y pequeñas resulta complejo. En sí, las vías aéreas centrales y periféricas no son independientes entre sí, sino que forman una compleja red de interacción.¹²²

En este trabajo se ha tratado de valorar la utilidad de la técnica de oscilometría de impulso como método de evaluación de la “silente” pequeña vía aérea en pacientes asmáticos “supuestamente” controlados y establecer si la IOS sería una técnica más sensible y específica que la espirometría en la detección de alteración en las vías respiratorias periféricas.

Las mediciones mediante IOS han demostrado ser de gran utilidad en los pacientes preescolares, tanto en la evaluación broncomotora como broncodilatadora.^{123,124}

La técnica de IOS nos permite diferenciar la obstrucción de la VAP frente a la vía aérea de mediano y gran calibre. Se puede deducir la resistencia de la VAP restando el valor R20 de R5.¹⁰⁰

La medición R5-R20 es un parámetro muy útil para valorar el deterioro de la pequeña vía aérea. Es un índice muy sensible de obstrucción de vía aérea periférica evaluando la función pulmonar antes y después de la administración de broncodilatadores.¹⁰¹

En estudios realizados se ha comprobado que AX y R5-R20 fueron significativamente más elevados en niños con asma no controlada en comparación con aquéllos con asma controlada o sanos y que este efecto fue más evidente con el pre-broncodilatador que las mediciones post-broncodilatador.^{100,102}

Mediante la técnica de IOS podemos identificar asmáticos en edad preescolar. Nos aporta información de la inflamación de la vía aérea mediante la medición de la respuesta después de haber administrado el broncodilatador.¹⁰³ En nuestro estudio, el cambio en las resistencias R5-R20, tras aplicar el broncodilatador, ha resultado ser un parámetro sensible para detectar la obstrucción en la pequeña vía aérea. En estudios realizados con la técnica de la IOS se ha comprobado que los valores de AX (área de reactancia) y R5-R20 fueron significativamente más elevados en niños con asma no controlada en comparación con aquéllos con asma controlada o sanos. Este efecto fue más evidente en las mediciones antes de administrar el broncodilatador que en las mediciones post-broncodilatación.¹⁰³ En nuestro trabajo el parámetro más significativo fue el cambio porcentual tras administrar el broncodilatador de la R5-R20.

Los síntomas de asma no controlados aumentan de forma sustancial el riesgo de exacerbaciones^{125,126} y no resultan suficientes las medidas convencionales de gravedad y control del asma para poder distinguir con fiabilidad los pacientes que presentan riesgo alto de exacerbaciones o situaciones casi fatales.¹²⁷

La capacidad de poder predecir la pérdida de control del asma en niños puede reducir la morbilidad y los efectos a largo plazo sobre el estado de salud que provocarían las exacerbaciones asmáticas. En un estudio prospectivo de un grupo de niños con asma controlada en los que los valores de R5-R20 y AX estaban elevados, se perdió con más frecuencia el control de asma en las 8 a 12 semanas posteriores. Esto demuestra que el aumento de estos valores supone un incremento del riesgo de perder el control de la enfermedad y, por tanto la IOS podría ser una herramienta clínica útil que nos permitiría identificar a estos pacientes pediátricos en riesgo de perder el control de su asma y pudiendo reducir la morbilidad modificando las medidas terapéuticas.¹⁰⁴ Aunque nuestros pacientes estaban asintomáticos, al realizar el estudio oscilométrico basal y tras la aplicación del broncodilatador, se detectó alteración en la vía aérea periférica con disminución de la resistencias R5-R20. Se encontró que los pacientes que no recibían tratamiento de mantenimiento presentaron mayor variabilidad. Esta situación cabría explicarla porque el hecho de estar o no en tratamiento se basó, no sólo en la situación clínica, sino también en la prueba espirométrica. Analizando los mesoflujos basales y tras administrar el broncodilatador (FEF_{25-75%B/Bd}) no se observó variabilidad entre los que estaban en tratamiento de mantenimiento y los que no lo estaban.

En lactantes y niños pequeños, la obstrucción reversible de las vías respiratorias y la hiperreactividad bronquial (HRB) son componentes importantes que contribuyen al diagnóstico de asma bronquial.¹⁰⁸ Según un documento desarrollado por ATS/ERS (2007) sobre la prueba de función pulmonar en niños de edad preescolar, la técnica de oscilación forzada (FOT) y una modalidad de

ésta, la oscilometría de impulso (IOS), se han realizado con éxito en diferentes contextos, y una serie de estudios han demostrado que estas técnicas fueron capaces de identificar la obstrucción de las vías respiratorias y las reacciones a broncodilatadores y broncoconstrictores.⁶³

En un estudio realizado en niños de 4 años que habían presentado 3 o más episodios de sibilancias recurrentes ante de los 2 años de edad, se concluyó que las respuestas broncodilatadoras medidas mediante IOS son notablemente anormales en esta población (los niños presentaron una respuesta broncodilatadora significativa) y que el IOS es una herramienta diagnóstica útil en la detección del desarrollo temprano del asma.¹⁰⁹ En nuestro estudio los niños del grupo de edad ≤ 6 años fueron 29 del total y de éstos 15 niños tenían 4 años de edad, y aunque estaban asintomáticos, la respuesta broncodilatadora en la prueba oscilométrica ($R5-R20_{B/Bd}$) fue positiva en 10 de estos pacientes.

La disfunción de las vías respiratorias pequeñas, evaluadas por IOS y Espirometría, se asoció con un mal control de la enfermedad, testado por el cuestionario ACT (Asthma Control Test).⁹⁶ En nuestro estudio, a pesar de que se obtuvieron valores alterados, los pacientes estaban asintomáticos y reflejaron, en el cuestionario CAN, un buen control de su asma en las últimas 4 semanas.

La disfunción persistente de las vías aéreas pequeñas, definida por alteración en $FEF_{25-75\%}$ y $R5-R20$, se asocia a un aumento significativo en la probabilidad de tener un peor control de asma a largo plazo. Cuando estas dos mediciones están alteradas el riesgo de mal control se incrementa, aún cuando nos encontremos con un FEV_1 normal. Este hecho sugiere lo que se ha dado en definir como

“fenotipo asmático de vía aérea pequeña” (small airway asthma phenotype) en la que los sujetos con valores normales en las medidas convencionales presentan un mal control de la enfermedad y disfunción desproporcionada de la vía aérea periférica.¹¹⁰ Esta situación es muy frecuente en niños, que presentan un FEV₁ por lo general normal, incluso en casos de asma grave persistente.¹¹¹ En nuestro estudio 57 pacientes dieron positivo en la respuesta broncodilatadora en la IOS (R5-R20B/Bd), 23 fueron positivos en el FEF_{25-75%} B/Bd y 18 fueron positivos en ambas. Este dato da relevancia a la prueba oscilométrica en la detección de alteración en la VAP. Habría que realizar el seguimiento de estos pacientes para control de su evolución e interactuando con las medidas terapéuticas necesarias para evitar cambios estructurales en su vía aérea en general y periférica en particular, ya que los procesos inflamatorios y de remodelación parecen tener un mayor impacto sobre las vías aéreas pequeñas.¹²⁸

Varios estudios han vinculado un mal control de asma con la disfunción de la VAP.¹¹¹ Los sujetos con un bajo FEF_{25-75%} tuvieron un peor control de asma y mayor número de exacerbaciones. Rao et al¹¹² comprobaron en su estudio que los niños asmáticos con un bajo FEF_{25-75%} y con un FEV₁ normal tenían casi 3 veces más probabilidades (OR 2'8 p<0.01) de tener que usar corticosteroides sistémicos y 6 veces más probabilidades de presentar exacerbaciones de asma (OR 6.3 p>0.01). En este mismo estudio se consiguió identificar un 53% más de sujetos midiendo la respuesta broncodilatadora en el parámetro FEF_{25-75%} y que de otro modo se hubieran considerado como respuesta broncodilatadora negativa.¹¹² Shi et al. evaluaron con espirometría e IOS a 2 grupos de niños, uno con asma controlada y otro con asma no controlada, encontrando que los valores oscilométricos para pequeña vía aérea discriminaban con una alta

sensibilidad y especificidad, de 84% y 86% respectivamente, los pacientes con enfermedad controlada y no controlada. Sin embargo, los resultados espirométricos presentaron una baja sensibilidad para evaluar el asma no controlada, en especial para el FEV₁ y la capacidad broncodilatadora.¹⁰⁰ En nuestro estudio, la IOS ha presentado mayor sensibilidad que el FEF_{25-75%} en la evaluación de la obstrucción mediante la respuesta broncodilatadora. Encontramos pacientes que sí presentaron alteración de la vía aérea periférica en la prueba oscilométrica pero que no estaban en tratamiento porque no se habría detectado con los métodos diagnósticos habituales como la espirometría forzada.

Apoyándonos en estudios realizados por otros autores, en nuestro trabajo hemos considerado como valor espirométrico para la detección de obstrucción de la pequeña vía aérea, el FEF_{25-75%}. En estos estudios le dan mayor valor a este parámetro como predictor de la obstrucción.⁷⁰

Estudios recientes han demostrado que los pacientes asmáticos pueden presentar defectos ventilatorios en presencia de un FEV₁ normal.

Hay estudios que sugieren que el FEF_{25-75%} es más sensible como indicador de asma sintomática que el FEV₁ en niños. El FEF_{25-75%} es menos dependiente del esfuerzo que el FEV₁ debido a que no incluye flujos altos en el volumen pulmonar, y se cree que es una medida de la permeabilidad de las vías aéreas pequeñas.⁷⁰

Nuestro estudio se ha centrado en el FEF_{25-75%} como valor espirométrico, pues a raíz de la bibliografía consultada consideramos que los mesoflujos eran el mejor parámetro para evaluar la pequeña vía aérea y, por tanto, el más idóneo para comparar con la IOS.

El aumento de HRB en niños y adultos con asma parece ser un buen predictor de riesgo futuro para la pérdida de control de asma, exacerbaciones asmáticas y favorecer el desarrollo de pérdida irreversible de la función pulmonar.¹¹⁴ Se ha encontrado una fuerte correlación entre HRB y SAD (small airway disfunction).¹¹⁵ La HRB puede estar presente en sujetos sin síntomas respiratorios. En un estudio publicado, la función de las vías respiratorias pequeñas (R5-R20 y X5) fue comparable entre los sujetos con HRB asintomática y controles sanos, mientras que los pacientes con asma mostraron disfunción de las vías respiratorias pequeñas reflejada por mayores valores de R5-R20.¹¹⁶

En pacientes asmáticos con valores normales de FEV₁, la IOS ha demostrado que en aquéllos que presentaban exacerbaciones asmáticas los valores de R5-R20 se incrementaron significativamente en comparación con los que no tenían exacerbaciones de asma, demostrándose la presencia de disfunción de la pequeña vía aérea.¹¹⁷

La ventaja de la IOS sobre la espirometría estriba en que los índices oscilatorios se miden durante la respiración normal, no durante la maniobra espiratoria forzada, y los niños, sobre todo los más pequeños la realizan mejor al no tener que realizar esfuerzo.⁹⁹

Los pacientes asmáticos presentan un deterioro progresivo de la función pulmonar, que es más evidente en los asmáticos más jóvenes con un mal control de su enfermedad. Por lo tanto, es muy importante el realizar una evaluación temprana y el inicio precoz de una terapia adecuada y eficaz para que no se produzcan estos cambios estructurales en la pequeña vía aérea.

La pequeña vía aérea es la zona silenciosa del pulmón. La importancia de su estudio estriba en que en esta zona puede producirse inflamación y fibrosis dando lugar a una distorsión de las vías aéreas que desembocarían en anomalías funcionales, como la mayor resistencia al flujo de aire. Por ello, es importante un diagnóstico precoz para prevenir las complicaciones pulmonares. Los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren que algunos pacientes que no estaban en tratamiento y con espirometría normal, mostraron valores mayores en el porcentaje de cambio basal/broncodilatación en la R5-R20. Estos pacientes, al tener espirometrías aparentemente normales, no fueron diagnosticados de obstrucción al flujo aéreo y, por tanto, no estaban en tratamiento. También observamos que la correlación entre el porcentaje de cambio R5-R20 y el $FEF_{25-75\%}$ fue mucho mayor para los pacientes en tratamiento de mantenimiento que para los no tratados, ya que en este último grupo hubo pacientes que presentaron deterioro de la VAP con un cambio en porcentaje basal/broncodilatación positivo en la prueba oscilométrica y sin embargo, los mesoflujos basales/broncodilatación ($FEF_{25-75\%}$) daban negativo. La dependencia de la correlación por edades parece sugerir que esta circunstancia se da más en los niños de menor edad. En nuestro trabajo quedó patente que la IOS fue más sensible que la espirometría. En el grupo de los menores de hasta 6 años de los 24 que dieron positivo en $R5-R20_{B/Bd}$, sólo 5 de ellos dieron positivo en el $FEF_{25-75\%B/Bd}$. En los niños mayores (a partir de 7 años) la diferencia fue menor, y de los 32 que dieron un cambio porcentual en la IOS, hubo 12 que dieron positivo en la prueba espirométrica.

El análisis de los resultados obtenidos sugiere que la espirometría fue menos sensible a la hora detectar la alteración de la VAP en niños de menor edad y en los que no estaban en tratamiento.

Frei et al¹⁰⁸ concluyeron en su estudio que la resistencia y la frecuencia de resonancia disminuyen dependiendo de la altura y la edad.¹³⁰ En nuestro estudio no se encontró dependencia significativa entre la resistencia de la VAP con la altura, peso, sexo e IMC. Kalhoff et al¹³¹ tampoco encontraron asociación significativa entre el IMC y las mediciones estándar de la IOS.

En la espirometría, encontramos que los mesoflujos sólo muestran una dependencia significativa por el hecho de estar o no en tratamiento, sobre todo en el cambio porcentual basal/broncodilatación del FEF_{25-75%} en los niños a partir de 7 años, hecho que explicaría que estuvieran en tratamiento. Sin embargo, en los pacientes de hasta 6 años, el cambio porcentual basal/broncodilatación en los mesoflujos (FEF_{25-75%}) fue menos sensible que la comparación del porcentaje de cambio del valor basal con respecto al teórico o predicho (FEF_{25-75%}B/T).

En los niños en edad preescolar la prueba de función pulmonar es aquélla que también es aplicable a los mayores. La oscilometría de impulso ha resultado ser un método muy confiable para obtener mediciones precisas de la función pulmonar en niños en edad preescolar.¹³¹

La principal limitación de nuestro estudio ha sido el tamaño de la muestra, ya que algunos test estadísticos requieren de una muestra mayor para ser significativos con un 95% de intervalo de confianza. No obstante, analizando todos los resultados obtenidos, hay indicios razonables de que la técnica

oscilométrica (IOS) detecta la obstrucción de la vía aérea periférica, incluso en pacientes que están asintomáticos.

Este hecho nos plantearía la posibilidad de que en aquellos pacientes en los que la oscilometría estuviese alterada, aunque estuvieran asintomáticos, podríamos iniciar o modificar el tratamiento de mantenimiento y valorar, en sucesivos controles, si persiste la alteración en la vía aérea periférica.

Conclusiones

VI. CONCLUSIONES

1. El cambio porcentual oscilométrico en la resistencia ($R5-R20_{B/Bd}$) es un parámetro más sensible de obstrucción de la pequeña vía aérea, que los mesoflujos espirométricos ($FEF_{25-75\%}$) en los pacientes asmáticos pediátricos y de forma más llamativa en los menores de 6 años.
2. Muchos de los pacientes asmáticos controlados, sin tratamiento de mantenimiento y cuya espirometría forzada es normal, muestran oscilometrías anormales con cambios $R5-R20_{B/Bd}$ mayores de un 25%.
3. El hecho de que el paciente asmático esté asintomático, sin tratamiento de mantenimiento y con una espirometría forzada normal, no nos puede asegurar que la vía aérea periférica no esté alterada.
4. La IOS ha demostrado ser más sensible en la detección de la obstrucción de la pequeña vía aérea sobre todo en los más pequeños, por lo que estaría indicado incluirla en las pruebas de función pulmonar como método de diagnóstico y de control evolutivo.

Bibliografia

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz-López F. Asthma in Preschool Children. En: Pereira C, editor. Asthma - From Childhood Asthma to ACOS Phenotypes. InTech; 2016. p.71-98. DOI: 10.5772/62556. Available from: <http://www.intechopen.com/books/asthma-from-childhood-asthma-to-acos-phenotypes/asthma-in-preschool-children> **Asthma - From Childhood Asthma to ACOS72.**
2. Vargas Becerra M. Fisiopatología del asma. Neumol Cir Torax 2009; 68(S2): S111-S115.
3. Álvarez Puebla MJ, García Río F. Fisiología y fisiopatología de la vía aérea pequeña en el asma. Arch Bronconeumol. 2011; 47(Supl 2): 10-16.
4. Guía Española Para el Manejo del Asma- GEMA 4.0. 2015. 4ª Ed. Luzan, 5. Madrid.
5. Gaboli M. Asma en Pediatría. USAL. 2012 Nov.
6. Stone Aguilar H, García Caballero R, López González AL, Barragán Meijueiro MM, Sánchez Coronel G. Asma Infantil. Guías para su Diagnóstico y Tratamiento. Alerg Asma Inmunol Pediatr 2005; 14 (1): 18-36. Disponible en <http://www.mediagraphic.com/pdfs/alergia/al-2005/al051d.pdf>
7. Mochizuki H, Hirai K, Tabata H. Forced oscillation technique and childhood asthma. Allergol Int 2012 Sep; 61(3):373-383. DOI: 10.2332/allergolint. 12-RAI-0440
8. Asensio de la Cruz O, Cordon Martínez A, Elorz Lambarri J, Moreno Galdó A, Villa Asensi JR. Estudio de la función pulmonar en el paciente pediátrico colaborador. Parte II. An Pediatr (Barc). 2007; 66(5): 518-530. Disponible en <http://www.analesdepediatría.org/es/estudio-funcion-pulmonar-el-paciente/articulo/13102516>
9. Tulic MK, Christodoulou P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. Respir Res. 2001;2: 333-9.
10. Hernando Sastre V, García-Marcos L. Aspectos epidemiológicos del asma en la edad pediátrica. BOL PEDIATR 2007; 47(SUPL. 2): 55-61.
11. García C, Gómez-Pastrana D, Alcántara M, Andrés A, Aragón C, Bueno MG, et al. Proceso Asistencial Integrado Asma. Sevilla: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2012
12. Carvajal Urueña I, García Marcos L, Busquets Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol 2005;41:659-66.

13. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren M, Martínez J, et al. Cambios en la prevalencia del asma en la población española del Estudio de la Salud Respiratoria de la comunidad Europea (ECRHS-II). *ArchBronconeumol*. 2007; 43: 425-30.
14. Arnedo Pena A, García Marcos L, Carvajal I, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, Miner M, et al. Contaminación del aire y síntomas recientes de asma, rinitis alérgica y eccema atópico en escolares de 6 a 7 años. *ArchBronconeumol*. 2009; 43: 224-9.
15. Puig C, Fríguls B, Gómez M, García-algar O, Sunyer J, Vall O. Relación entre las infecciones respiratorias de vías bajas durante el primer año de vida y el desarrollo de asma sibilancias en niños. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 514-21.
16. Vargas Becerra M. Epidemiología del asma. *Neumol Cir Torax* 2009; 68(S2):S91-S97.
17. García-Marcos L, Blanco A, García G, Guillén-Grima F, González C, Carvajal I, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004; 59: 1301-7.
18. Vargas MH, Sierra J, Díaz G, De León M. Asthma and geographical altitude: an inverse relationship in Mexico. *J Asthma* 1999; 36: 511-7.
19. Mansó Molar E, García-Marcos Álvarez L. En ASMA (I). Santiago Quince, Teresa Carrillo, J.Mª. Olaguibel Editores. 2004; pp 17-30.
20. Bakakos P, Stelios L, Kostikas K. The great expectations of small airways. *PNEUMON*. 2012; 25(1):15-20.
21. Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir. Crit Care Med*. 1998; 127:S181-3.
22. Hamid QA. Peripheral inflammation is more important than central inflammation. *Respir Med*. 1997; 91 Supl A:11-2.
23. Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J*. 1999; 14: 1403-17.
24. Herten LC. Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: possible implications for the development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 923–928.
25. Gilliland FD, Berhane K, Li YF, Rappaport EB, Peters JM. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 917–924.

26. Lemanske RF, Jr. Viral infections and asthma inception. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1023–1026.
27. Bardin PG, Johnston SL, Pattemore PK. Viruses as precipitants of asthma symptoms.II. Physiology and mechanisms. *Clin Exp Allergy* 1992;22:809–822.
28. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869–877.
29. Guherin U, Cyrus J, Sedlmeir G, Brunekreef B, Bellander T, Fischer P, et al. Trafficrelated air pollution and respiratory health during the 2 years of live. *Eur Respir J.* 2002;19:690–698.
30. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:44-51.
31. Rovina N, Baraldo S, Saetta M. Severe asthma: inflammation. *Pneumon* 2011; 24: 306-31
32. Saetta M, Di Stefano A, Rosina C, Thiene G, Fabbri LM. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:138-43.
33. Roche WR. Inflammatory and structural changes in the small airways in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:S191-4.
34. Levine SI, Wenzel SE. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 232-7.
35. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev.* 2011; 242: 31-50.
36. Lloyd CM, Hesel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T (H)2 cells. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10: 838-48
37. Galli SJ, Tsai M. Ig E and mast cells in allergic disease. *Nat Med.* 2012; 18: 693-704.
38. Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, Kozakewich HP, Reilly JJ. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 565-72.
39. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med.* 2012; 18: 684-92.
40. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Zhu W, Nicholson AG, et al. Early detection of airway wallremodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 858-64.

41. Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q. Airway remodelling in asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2010. 10: 236-245
42. Grainge CL, Lau L, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2006-15.
43. Pascual RM, Peters SP. The irreversible component of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 883-90.
44. O'Byrne PM, Inman MD. Airway Hyperresponsiveness. *CHEST*. 2003; 123: 411S-416S.
45. West AR, Syong HT, Siddiqui S, Pascoe CD, Murphy TM, et al. Airway contractility and remodelling: Links to asthma symptoms. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013; 26: 3-12.
46. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JHJM, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Apr; 159 (4 Pt 1): 1043-51.
47. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodelling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 451-62
48. González R, Pérez MA. Aspectos fisiopatológicos. *Rev Neumol Ped. SOCHINEP*. 2006; 1(2): 42-94.
49. Martín P, Corral A, García E, Guillén M, Madueño A, Schwart P, et al. El asma en Atención Primaria. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Grupo de Respiratorio de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Coord: Martín P. Granada: SAMFyC; 2001.
50. Merriam-Webster's Collegiate Dictionary 11th edition (Merriam-Webster, Inc., 2008).
51. Bime C, Nguyen J, Wise RA. Measures of asthma control. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 Jan; 18(1):48-56.
52. Taussig LM, Wright AL, Morgan WJ, Harrison HR, Ray CG. The Tucson Children's Respiratory Study. I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1219-31.
53. Aguilera Zamarróni F, Huerta López JG. Sibilancias tempranas recurrentes y factores de riesgo para el desarrollo futuro de asma. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2016 Enero-Abril; 25 (1):12-23. Disponible en <http://www.mediagraphic.com/pdfs/alergia/al-2016/al161c.pdf>.

54. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1403- 1406.
55. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Dec;114(6):1282-1287. Available from, DOI: [10.1016/j.jaci.2004.09.020](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.09.020)
56. Soto-Ramos M, Gochicoa-Rangel L, Hinojos-Gallardo LC, Hernández-Saldaña R, Baquera-Arteaga M. Evaluación Multidimensional Del Control En El Paciente Con Asma. *Aplicaciones Clínicas En La Toma De Decisiones Para El Tratamiento. Neumol Cir Torax* 2013; 72(1): 52-61.
57. Allen JL, Bar-Yishay E, Bryan AC, Budd J, Castile RG, et al. Respiratory mechanics in infants: physiologic evaluation in health and disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147: 474-96.
58. Lum S, Stocks J, Castile R, Davis S, Matthias H, et al. ATS/ERS statement: raised volume forced expirations in infants: guidelines for current practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 1463-1471
59. Dinwiddie R. Lung function testing in pre-school children. *Allergol Inmunopathol (Madr)*. 2010; 38(4): 213-216
Liñán Cortés S, Cobos Barroso N, Reverté Bover C. Exploración funcional respiratoria. *Protocolos diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neumología*. 2008; 3: 41-70
60. Linares P. Marcela, Sánchez D. Ignacio, Corrales V. Raúl, Díaz C. Armando, Escobar C. Ana María. Pruebas de función pulmonar en el niño. *Rev. chil. pediatr*. 2000 Mayo; 71(3): 228-242. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062000000300010>.
61. Lanteri CJ, Sly PD. Changes in respiratory mechanics with age. *J Appl Physiol*. 1993 Jan; 74(1): 369-78
62. Beydon, Nicole, Stephanie D. Davis, Enrico Lombardi et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007; 175: 1304-345.
63. Pérez-Padilla R, Regalado-Pineda J, Rojas M, Catalán M, Mendoza L, et al. Spirometric Function in Children of Mexico City Compared to Mexican-American Children. *Pediatr. Pulmonol*. 2003; 35: 177-83.
64. Oliva Hernández C, Gómez Pastrana D, Sirvent Gómez J, Asensio De La Cruz O. Estudio De La Función Pulmonar En El Paciente Colaborador. Parte I. *An Pediatr* 2007; 66 (4): 393-406.

65. Vargas-Domínguez C, Gochicoa-Rangel L, Velázquez-Uncal M, Mejía-Alfaro R, Vázquez-García JC, et al. Pruebas De Función Respiratoria, ¿cuál Y a Quién? *NeumolCirTorax* .2011 Abr-Jun; 70(2): 101-17
66. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R et al. Standardisation of Spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
67. Romero de Ávila Cabezón G, González Rey J, Rodríguez Estévez C, Timiraos Carrasco R, Molina Blanco MA et al. Las 4 reglas de la espirometría. *Cad Aten Primaria*. 2013; 20: 7-50
68. Koumbourlis AC. Interpretation of pulmonary function tests in clinical practice. En Davis SD, Eber E, Koumbourlis AC. eds. *Diagnostic Tests in Pediatric Pulmonology. Applications and Interpretation. Respiratory Medicine*. 2015;7:109-135
69. Simon MR, Chinchilli VM, Phillips BR, Sorkness CA, Lemanske RF, Szeffler SJ, et al. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV₁/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiologic parameters in asthmatic children with normal FEV₁ values. *J Allergy Immunol*. 2010 Sept; 126(3): 527-534.
70. Zafra Anta MA. Metodologías diagnósticas en neumología pediátrica. Función pulmonar. *Pediatr Integral* 2012; XVI(1): 73-83
71. Escobar H, Carver TW Jr. Pulmonary function testing in young children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11(6): 473 – 481.
72. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 106 (3): 191-199.
73. Gochicoa-Rangel L, Cantú-González G, Miguel-Reyes JL, Rodríguez-Moreno L, Torre-Bouscoulet L. Oscilometría de impulso. Recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax* 2014; 73 (2):138-149.
74. Meyer R. Oscilometría de impulso (IOS) en niños. *Neumol Pediatr*. 2010; 5(2): 89-95. Disponible en <http://www.neumologia-pediatica.cl>
75. Song T, Kim KW, Kim ES, Park J-W, Sohn MH, Kim K-E. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 763-768
76. De Miguel Díez J, Villa Asensi JR, Angelo Vecchi A. Resistencias Por Oscilometría. Comparación De Su Comportamiento En Pacientes Con Asma Y Fibrosis Quística. *Rev Clin Esp* 2006; 206(2): 95-7.
77. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse Oscillometry. *Chest*. 2014; 146(3): 841-47.

78. Bailly C, Crenesse D, Albertini M. Evaluation of Impulse Oscillometry during Bronchial Challenge Testing in Children. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46(12): 1209-214.
79. Brashier B, Salvi S. Measuring Lung Function Using Sound Waves: Role of the Forced Oscillation Technique and Impulse Oscillometry System. *Breathe.* 2015; 11(1): 57-65.
80. Smith HJ. Impulse Oscillometry. Quick interpretation Guide. 2009. Hochberg Alemania.
81. Jee HM, Kwak JH, Jung da W, Han MY. Useful parameters of bronchial hyperresponsiveness measured with an impulse oscillation technique in preschool children. *J Asthma* 2010; 47(3):227-232.
82. Dencker M, Malmberg LP, Valind S, et al. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2-11 years. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26(4):247-250.
83. Villa JR, Cobos N, Pérez-Yarza EG, Garde JM, Ibero M, Badiola C, Badía X. Punto de corte que discrimina el nivel de control del asma en el cuestionario del "control del asma en niños" (CAN). *An Pediatr (Barc)* 2007; 66 (Supl 2): 76-77.
84. Perez-Yarza EG, Badia X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, Villa JR on behalf of the CAN Investigator Group. Development and Validation of a Questionnaire to Assess Asthma Control. *Pediatric Pulmonology* 2009; 44: 54-63.
85. Bime C, Nguyen J, Wise RA. Measures of asthma control. *Curr.Opin.Pulm Med.* 2012 Jan; 18(1): 48-56. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834db0f2 [access to abstract]
86. Castillo JA, de Benito J, Escribano A, Fernández M, García de la Rubia S, Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An.Pediatr (Barc).* 2007; 67(3): 253-73.
87. Iborra MI, Montaner AE, Gómez JS, Hernández GG, Gimeno AM, Benítez MF. Protocolos terapéuticos en asma infantil. En: *Protocolos Diagnóstico-terapéuticos AEP. Neumología y Alergia. Asociación Española de Pediatría;* 2003. Madrid, 187-210.
88. De Vos G, Nazari R, Ferastraoar D, Parikh P, Geliebter R, et al. Discordance between aeroallergen specific serum IgE and skin testing in children younger than 4 years. *Ann Allergy.Asthma.Immunol.* 2013; 110:438-43.
89. Sims EJ, Price D, Haughney J, Ryan D, Thomas M. Current control and future risk in asthma management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3:217–25.

90. van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131: 646–57.
91. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, Hogg JC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100(1):44–51.
92. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):997–1009.
93. Lugogo N, Que LG, Gilstrap DL, Kraft M. Asthma: clinical diagnosis and management. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al, eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016: chapter 42.
94. Cottini M, Lombardi C, Michelletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Research and Practice*. 2015; pp 1-13. DOI 10.1186/s40733-015-0013-3.
95. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Global Initiative for Asthma; 2015. Available from: www.ginasthma.org.
96. National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health; 2007.
97. Gonem S, Natarajan S, Desai D, Corkill S, Singapuri A, Bradding P, et al. Clinical significance of small airway obstruction marker in patients with asthma. *ClinExp Allergy*. 2014 Apr; 44(4): 499-507. Doi: 10.1111/cea. 12257
98. Nowowiejska B, Tomalak W, Radlinski J, Siergiejko G, Latawiec W, Kaczmarek M. Transient reference values for impulse oscillometry for children aged 3-18 years. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43: 1193-1197.
99. Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, Vijayalakshmi S, Galant SP, George SC. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:671–8.
100. Meraz EG, Nazeran H, Ramos CD, Nava P, Diong B, Goldman MD. Analysis of impulse oscillometric measures of lung function and respiratory system model parameters in small airway-impaired and healthy children over a 2-year period. *BioMedical Engineering OnLine* 2011, 10:21 <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/10/1/21>
101. Gonem S, Umar I, Burke D, Desai D, Corkill S, Owers-Bradley J, et al. Airway impedance entropy and exacerbations in severe asthma. *Eur Respir J* 2012; 40:1156–63.

102. Galant S, Nickerson B: Lung Function Measurement in the Assessment of childhood Asthma: Recent Developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010, 10(2):149-154.
103. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:718–23
104. Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP, Zhang Y, Rex MD, Kraft M. Physiological correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113: 1046-50.
105. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *RespirPhysiolNeurobiol*. 2005;148:179-94.
106. Delacourt CH, Lorino H, Herve-Guillot M, ReinertPh, Harf A, Housset B. Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am J RespirCrit Care Med*. 2000;161:730-6.
107. Frey U: Forced oscillation technique in infants and young children. *Paediatr Respir Rev*. 2005 Dec; 6(4): 246-254.
108. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112(S2):317-21.
109. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med*. 2014;2:497–506
110. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, et al. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):426–32.
111. Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W, et al. The utility of forced expiratory flow between 25 % and 75 % of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*. 2012;49:586–92
112. de Lange EE, Altes TA, Patrie JT, Gaare JD, Knake JJ, Mugler JP 3rd, et al. Evaluation of asthma with hyperpolarized helium-3 MRI: correlation with clinical severity and spirometry. *Chest* 2006 Oct;130(4): 1055-62
113. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1):59–99.

114. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(3):584–8.
115. Boudewijn IM, Telenga ED, van der Wiel E, van der Molen T, Schiphof L, Ten Hacken NH, et al. Less small airway dysfunction in asymptomatic bronchial hyperresponsiveness than in asthma. *Allergy.* 2013;68(11):1419–26.
116. Pisi R, Tzani P, Aiello M, Martinelli E, Marangio E, Nicolini G, et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(1):e14–20.
117. van de Berge M, ten Hacken NHT, van der Wiel E, Postma DS. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy.* 2013; 68: 16-26.
118. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC: Lung volumes and forced ventilatory flows. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: 5-83.
119. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
120. Linares M, Concha I, Meyer R. Correlación entre la espirometría y la resistencia y reactancia respiratoria medida por oscilometría de impulso en niños asmáticos. *Rev. chil. enferm. respir.* [Internet]. 2002 Abr [citado 2017 Abr 10]; 18(2): 90-98. Disponible en: <http://www.scielo.cl/sciabstract/S0717-73482002000200003&lng=es>.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482002000200003>.
121. Venegas JG, Winkler T, Musch G, Vidal Melo MF, Layfield D, Tgavalekos N, et al. Self-organized patchiness in asthma as a prelude to catastrophic shifts. *Nature* 2005Apr; 434:777–82.
122. Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2-4-year-old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:290–300.
123. Tomalak W, Radlinski J, Pawlik J, Latawier W, Pogorzelski A. Impulse oscillometry vs body plethysmography in assessing respiratory resistance in children. *Pediatr Pulmonol* 2006 Jan;41(1):50– 54.
124. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Mar;125(3):600–8.

- 125.** Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, Chen W, Crawford W, Sajjan S, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest*. 2012 Jan;141(1):66–72.
- 126.** Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, Ravenna F, Barreiro E, Siafakas NM et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA cohort. *Clin Exp Allergy*. 2007 Apr;37(4):552–7
- 127.** Muñoz-López F, Ríos-Alcolea M. The interest of FEF₂₅₋₇₅ in evaluating bronchial hyperresponsiveness with the methacholine test. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012; 40(6):352-356.
- 128.** Samee S, Altes T, Powers P, de Lange EE, Knight-Scott J, Rakes G, et al.. Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1205–1211.
- 129.** Frei J, Jutla J, Kramer G, Hatzakis GE, Ducharme FM, Davis GM. Impulse Oscillometry: Reference values in children 100 to 150 cm in height and 3 to 10 years of age. *Chest*. 2005 Sept; 128(2):1276-1273
- 130.** Kalhoff H, Breidenbach R, Smith HJ and Marek W. Impulse oscillometry in preschool children and association with body mass index. *Respirology*, 2011; 16: 174–179. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01906.x